Sous la direction de
Jean Daléry
Thierry d'Amato
Mohamed Saoud

PATHOLOGIES SCHIZOPHRÉNIQUES

Médecine Sciences Publications

Lavoisier

PATHOLOGIES SCHIZOPHRÉNIQUES

Dans la même collection

L'autisme : de l'enfance à l'âge adulte, par C. BARTHÉLÉMY et F. BONNET-BRILHAULT
Psychiatrie de l'enfant, par A. DANION-GRILLIAT et C. BURSTEJN
Psychiatrie de la personne âgée, par J.-P. CLÉMENT
Les états dépressifs, par M. GOUDEMAND
Suicides et tentatives de suicide, par Ph. COURTET

Les troubles de la personnalité, par A. FÉLINE, J.-D. GUELFI et P. HARDY
Les schizophrénies par J.-C. SCOTTO et T. BOUGEROL
Épidémiologie et santé mentale, par V. KOVESS
Psychanalyse et psychothérapies, par A. WIDLÖCHER et A. BRACONNIER
Thérapeutique médicamenteuse des troubles psychiatriques de l'adulte, par D. GINESTET et V. KAPSAMBELIS

Dans la collection « Cahiers de Sainte-Anne »

L'accueil familial thérapeutique pour adulte. Des familles qui soignent ?, par P. BARREAU, O. DUPUY, B. GADEYNE, B. GARNIER et A. VELASCO
Santé mentale et précarité. Aller vers et rétablir, par J.-P. ARVEILLER et A. MERCUEL

Dans d'autres collections

Cas clinique en psychiatrie, par H. LOÔ et J.-P. OLIÉ
Livre de l'interne en psychiatrie, par J.-P. OLIÉ, T. GALLARDA et E. DUAUX
Traité de psychiatrie, par M.G. GELDER, R. MAYOU et P. COWEN
Psychopharmacologie essentielle, par S.M. STAHL
Psychopharmacologie essentielle : le guide du prescripteur, par S.M. STAHL
Traité d'addictologie, par M. REYNAUD
Guide pratique de thérapie cognitive et comportementale dans les troubles liés à l'usage de cocaïne ou de drogues stimulantes, par L. KARILA et M. REYNAUD
Addiction au cannabis, par M. REYNAUD et A. BENYAMINA
Addiction à la cocaïne, par L. KARILA et M. REYNAUD
Thérapies cognitives et comportementales et addictions, par H. RAHIOUI et M. REYNAUD
L'anxiété généralisée : actualité et devenir, par J.-D. GUELFI et J.-C. SAMUELIAN
Maturation et vulnérabilité, par M. REYNAUD, P. LABRUNE, E. CORRUBLE et M. SPERANZA
Stress, pathologies et immunité, par J.-M. THURIN et N. BAUMANN
Le consentement en pratique clinique, par L. COLONNA et B. LACHAUX
Neuropsychologie du développement, par Cl. M.-J. BRAUN
Psychologie, de D. MYERS

Traité de médecine hospitalière, par J.-P. GRÜNFELD
Principes de médecine interne Harrison, par E. BRAUNWALD, A.S. FAUCI, D.L. KASPER, S.L. HAUSER, D.L. LONGO et J.L. JAMESON
Traité de médecine, par P. GODEAU, S. HERSON et J.-C. PIETTE
Petite encyclopédie médicale Hamburger, par M. LEPORRIER
Guide du bon usage du médicament, par G. BOUVENOT et C. CAULIN
Le Flammarion médical, par M. LEPORRIER
Dictionnaire français-anglais/anglais-français des termes médicaux et biologiques et des médicaments, par G.S. HILL
L'anglais medical : *spoken and written medical english*, par C. COUDÉ et X.-F. COUDÉ
Guide de conversation médicale, français-anglais-allemand, par C. COUDÉ, X.-F. COUDÉ et K. KASSMANN

Collection Psychiatrie dirigée par le Professeur Jean-Pierre Olié
Professeur de Psychiatrie à l'université Paris-Descartes,
Chef de service à l'hôpital Sainte-Anne, Paris

Jean DALÉRY

Thierry d'AMATO

Mohamed SAOUD

PATHOLOGIES SCHIZOPHRÉNIQUES

Médecine Sciences
Publications

http://www.medecine.lavoisier.fr

Direction éditoriale : Emmanuel Leclerc
Édition : Mélanie Kucharczyk
Couverture : Isabelle Godenèche
Fabrication : Estelle Perez

Composition : Patrick Leleux, PAO
Impression et reliure : Grafica Veneta, Italie

Médecine Sciences Publications
Lavoisier
11, rue Lavoisier, 75008 Paris

Pour être informé(e) de nos parutions, consultez le site :
www.medecine.lavoisier.fr

ISBN : 978-2-257-20508-7

Liste des collaborateurs

Adida Marc, Praticien hospitalier, pôle universitaire de Psychiatrie, centre hospitalier universitaire Sainte-Marguerite, Marseille.

Amad Ali, Chef de clinique assistant, pôle de Psychiatrie, Médecine légale et Médecine en Milieu pénitentiaire, centre hospitalier régional universitaire de Lille, Université de Lille.

d'Amato Thierry, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Chef de pôle Psychiatrie, pôle Est de Psychiatrie de l'adulte, centre hospitalier Le Vinatier, Bron.

Andlauer Olivier, Psychiatre, Doctorant en Neurosciences, Fédération de Psychiatrie et de Psychologie médicale, centre hospitalier universitaire de Besançon.

Aubin Henri-Jean, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service d'Addictologie, hôpital Paul Brousse, Villejuif.

Bation Rémy, Interne DES Psychiatrie, Master 2 en Neurosciences, service EA 4615, centre hospitalier Le Vinatier, Bron, Université Claude-Bernard Lyon 1.

Baubet Thierry, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Psychopathologie de l'enfant, de l'adolescent, Psychiatrie générale et Addictions, Université Paris 13, hôpital Avicenne, AP-HP.

Benyamina Amine, Praticien hospitalier, Centre d'Enseignement de Recherche et de Traitement des Addictions, hôpital Paul Brousse, Villejuif.

Blecha Lisa, Praticien hospitalier contractuel, Centre d'Enseignement de Recherche et de Traitement des Addictions, hôpital Paul Brousse, Villejuif.

Bonnot Olivier, Praticien hospitalier, service de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, Centre des Maladies Rares à Expression Psychiatrique et Schizophrénie à Début Précoce, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris.

Bourguignon Aurélie, Praticien hospitalier, secteur G33 pôle Est, centre hospitalier Le Vinatier, Bron.

Brunelin Jérôme, PhD, Stimulation in Psychiatric and Adictologic Disorders (SIPAD), centre hospitalier Le Vinatier, Bron, Université Claude-Bernard Lyon 1.

Bubrovszky Maxime, Praticien hospitalier, pôle de Psychiatrie, Médecine légale et Médecine en Milieu pénitentiaire, centre hospitalier régional universitaire de Lille, Université de Lille.

Camus Vincent, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Clinique psychiatrique universitaire, centre hospitalier régional universitaire de Tours, UMR INSERM U930-CNRS ERL 3106, Université François-Rabelais, Tours.

Cohen David, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Service de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, Centre des Maladies Rares à Expression Psychiatrique et Schizophrénie à Début Précoce, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris.

Corruble Emmanuelle, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, INSERM U669, service de Psychiatrie, centre hospitalier universitaire de Bicêtre.

Coscas Sarah, Praticien hospitalier, Centre d'Enseignement de Recherche et de Traitement des Addictions, INSERM U669, Service de Psychiatrie et d'Addictologie, hôpital Paul Brousse, Villejuif.

Crocq Marc-Antoine, Praticien hospitalier, Maison des Adolescents du Haut-Rhin, centre hospitalier de Rouffach.

Da Rin David, Neuropsychologue, service universitaire de Psychiatrie de l'adulte et du sujet âgé, hôpitaux universitaires Paris Ouest (Corentin-Celton, HEGP, Vaugirard-Gabriel-Perez), AP-HP, Université Paris-Descartes, Sorbonne Paris Cité.

DALÉRY Jean, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Hospices civils de Lyon et centre hospitalier Le Vinatier, Bron.

DANION Jean-Marie, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Psychiatrie 1, hôpital civil, Strasbourg.

DESMIDT Thomas, Assistant spécialiste, Centre Mémoire Ressource Recherche, Clinique psychiatrique universitaire, centre hospitalier régional universitaire de Tours.

DOUKI DEDIEU Saïda, Professeur émérite de psychiatrie à la Faculté de médecine de Tunis, pôle Est, centre hospitalier Le Vinatier, Bron.

DUBERTRET Caroline, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Psychiatrie et d'Addictologie, hôpital Louis-Mourier, Colombes, Université Paris Diderot.

ESCAIG Bertrand, Professeur honoraire des Universités, Administrateur de l'UNAFAM.

FRANCK Nicolas, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service universitaire de Réhabilitation, centre hospitalier Le Vinatier, Bron.

GOLDSTONE Sherilyn, PhD, Science Writer, Orygen Youth Health Research Centre, Centre for Youth Mental Health, University of Melbourne.

GOLLIER-BRIANT Fanny, Chef de clinique, Service de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, Centre des Maladies Rares à Expression Psychiatrique et Schizophrénie à Début Précoce, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris.

GORWOOD Philip, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Clinique des Maladies mentales et de l'Encéphale, groupe hospitalier Sainte-Anne, Paris.

GRAUX Jérôme, Praticien hospitalier contractuel, Clinique psychiatrique universitaire, service de Psychiatrie D, centre hospitalier régional universitaire de Tours.

GRESSIER Florence, Praticien hospitalier, INSERM U669, service de Psychiatrie, centre hospitalier universitaire de Bicêtre.

JONAS Carol, Psychiatre, Docteur en Droit, service Psychiatrie A, centre hospitalier universitaire, Tours.

JOUBERT Philippe, Praticien hospitalier, service Psychiatrie adulte liaison-consultation, hôpital neurologique et neurochirurgical Pierre Wertheimer, Hospices civils de Lyon.

KAPSAMBELIS Vassilis, Praticien hospitalier, Centre Philippe-Paumelle, Association de Santé mentale du XIIIe arrondissement de Paris.

KARILA Laurent, Praticien hospitalier et Psychiatre, Centre d'Enseignement de Recherche et de Traitement des Addictions, CEA-INSERM U100, hôpital Paul Brousse, Villejuif.

KÉBIR Oussama, Praticien attaché, service hospitalo-universitaire, laboratoire Physiopathologie des maladies psychiatriques, centre hospitalier Sainte-Anne, Paris, INSERM, centre de Psychiatrie et Neurosciences U894, Université Paris-Descartes, Sorbonne Paris Cité.

KHLIF Hedi, Interne, INSERM U669, service de Psychiatrie, centre hospitalier universitaire de Bicêtre.

KREBS Marie-Odile, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service hospitalo-universitaire, laboratoire Physiopathologie des maladies psychiatriques, centre hospitalier Sainte-Anne, Paris, INSERM, centre de Psychiatrie et Neurosciences U894, Université Paris-Descartes, Sorbonne Paris Cité.

LALONDE Pierre, Professeur titulaire, Psychiatre, programme des Troubles psychotiques, hôpital Louis-H. Lafontaine, Montréal, Faculté de Médecine, Université de Montréal.

LANÇON Christophe, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, pôle universitaire de Psychiatrie, centre hospitalier universitaire Sainte-Marguerite, Marseille.

LAURENT Claudine, Maître de conférences, Praticien hospitalier, Service de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, Centre des Maladies Rares à Expression Psychiatrique et Schizophrénie à Début Précoce, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris.

LEMOGNE Cédric, Praticien hospitalo-universitaire, service universitaire de Psychiatrie de l'adulte et du sujet âgé, hôpitaux universitaires Paris Ouest (Corentin-Celton, HEGP, Vaugirard-Gabriel-Perez), AP-HP, Université Paris-Descartes, Sorbonne Paris Cité, INSERM.

LE ROY Vincent, Praticien hospitalier, pôle universitaire de Psychiatrie adulte, centre hospitalier Charles-Perrens, Bordeaux.

LIMOSIN Frédéric, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service universitaire de Psychiatrie de l'adulte et du sujet âgé, hôpitaux universitaires Paris Ouest (Corentin-Celton, HEGP, Vaugirard-Gabriel-Perez), AP-HP, Université Paris-Descartes, Sorbonne Paris Cité.

LLORCA Pierre-Michel, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Centre médico-psychologique B, centre hospitalier universitaire de Clermont-Ferrand.

MAITRE Elsa, Chef de clinique assistant, pôle de Psychiatrie, Médecine légale et Médecine en Milieu pénitentiaire, centre hospitalier régional universitaire de Lille, Université de Lille.

MCGORRY Patrick, Executive director, Orygen Youth Health Research Centre, Director of clinical services, Orygen Youth Health, Professor, Centre for Youth Mental Health, University of Melbourne.

MONDINO Marine, Doctorante en Neurosciences, Stimulation in Psychiatric and Adictologic Disorders (SIPAD), centre hospitalier Le Vinatier, Bron, Université Claude-Bernard Lyon 1.

MORO Marie-Rose, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, unité INSERM U669, Maison de Solenn/ Maison des Adolescents, Université Paris-Descartes, hôpital Cochin, AP-HP.

MOUCHET-MAGES Sabine, Psychiatre, Praticien hospitalier, Unité hospitalière sécurisée interrégionale et Unité de Psychiatrie de liaison et consultation, Hospices civils de Lyon, centre hospitalier Lyon Sud.

NACEF Fathy, Professeur de psychiatrie à la Faculté de médecine de Tunis, service de Psychiatrie A, hôpital Razi, La Manouba, Tunisie.

OUALI Utta, Assistante hospitalo-universitaire en Psychiatrie, service de Psychiatrie A, hôpital Razi, La Manouba, Tunisie.

POULET Emmanuel, Praticien hospitalier, Responsable de structure universitaire Z19-HDR, Pôle Est, centre hospitalier Le Vinatier, Bron.

DE PRADIER Marie, Praticien hospitalier, service de Psychiatrie et d'Addictologie, hôpital Louis-Mourier, Colombes.

REYNAUD Michel, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Centre d'Enseignement de Recherche et de Traitement des Addictions, INSERM U699, Service de Psychiatrie et d'Addictologie, hôpital Paul Brousse, Villejuif.

RICHIERIE Raphaëlle, Praticien hospitalier, pôle universitaire de Psychiatrie, centre hospitalier universitaire Sainte-Marguerite, Marseille.

SAMALIN Ludovic, Psychiatre, service de Psychiatrie adulte, centre hospitalier universitaire de Clermont-Ferrand.

SAOUD Mohamed, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Chef du service Psychiatrie d'Adultes : liaison-consultation, groupement hospitalier Est, hôpital Pierre-Wertheimer, Hospices civils de Lyon.

SAUVAGET Anne, Praticien hospitalier, pôle universitaire de Psychiatrie et d'Addictologie, centre hospitalier universitaire de Nantes.

SCHUSTER Jean-Pierre, Praticien hospitalier, service universitaire de Psychiatrie de l'adulte et du sujet âgé, hôpitaux universitaires Paris Ouest (Corentin-Celton, HEGP, Vaugirard-Gabriel-Perez), AP-HP, Université Paris-Descartes, Sorbonne Paris Cité.

SECHTER Daniel, Psychiatre, Professeur de psychiatrie, Chef de service Psychiatrie adulte, Fédération de psychiatrie et de Psychologie médicale, centre hospitalier universitaire de Besançon.

SENON Jean-Louis, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service hospitalo-universitaire de Psychiatrie et Psychologie médicale, Faculté de médecine, centre hospitalier Henri-Laborit, Poitiers.

SOLER Caroline, Psychiatre, Praticien hospitalier, Pôle Adulte du Haut-Jura, centre hospitalier spécialisé du Jura, Dole.

TAÏEB Olivier, Praticien hospitalier habilité à diriger des recherches, service de Psychopathologie de l'enfant, de l'adolescent, Psychiatrie générale et Addictions, Université Paris 13, hôpital Avicenne, AP-HP.

TARABEUX Julien, Chercheur, laboratoire Physiopathologie des maladies psychiatriques, centre hospitalier Sainte-Anne, Paris, INSERM, centre de Psychiatrie et Neurosciences U894, Université Paris-Descartes, Sorbonne Paris Cité.

TERRA Jean-Louis, Professeur de Psychiatrie, Chef de service hospitalo-universitaire de Psychiatrie, pôle Ouest, centre hospitalier Le Vinatier, Bron, Université Claude-Bernard Lyon 1, UFR Lyon Est.

THOMAS Pierre, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, pôle de Psychiatrie, Médecine légale et Médecine en Milieu pénitentiaire, centre hospitalier régional universitaire de Lille, Université de Lille.

VAN OS Jim, Head of department Psychiatry and Psychology, Professor in Psychiatric epidemiology, Maastricht University Medical Center.

VACHERON Marie-Noëlle, Praticien hospitalier, Chef du service de Psychiatrie, secteur 13, hôpital Sainte-Anne, Paris.

VANELLE Jean-Marie, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, pôle universitaire de Psychiatrie et d'Addictologie, centre hospitalier universitaire de Nantes.

VERDOUX Hélène, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, pôle universitaire de Psychiatrie adulte, Université Victor-Segalen, Bordeaux, INSERM U657, centre hospitalier Charles-Perrens, Bordeaux.

VOLKAERT Mathieu, Chef de clinique assistant, Praticien hospitalier, pôle universitaire de Psychiatrie et d'Addictologie, centre hospitalier universitaire de Nantes.

VOYER Mélanie, Chef de clinique assistant, service hospitalo-universitaire de Psychiatrie et Psychologie médicale, centre hospitalier Henri Laborit, Poitiers.

ZAWADZKI Luc, Praticien contractuel, Consultation intersectorielle de Psychiatrie de la personne âgée, Clinique psychiatrique universitaire, centre hospitalier régional universitaire de Tours.

Les déclarations de conflit d'intérêt des auteurs concernant le contenu de cet ouvrage sont consultables chez l'éditeur.

SOMMAIRE

FACTEURS ÉTIOPATHOGÉNIQUES

ASPECTS THÉRAPEUTIQUES

INTRODUCTION

J. Daléry, T. d'Amato et M. Saoud

Le terme de schizophrénie date d'un peu plus de cent ans. Il a été prononcé pour la première fois par un psychiatre suisse, Eugen Bleuler (1857-1939), le 24 avril 1908 à Berlin lors d'une conférence au congrès de l'association allemande de psychiatrie, et détaillé dans un traité publié en 1911 : *Dementia Praecox oder die Gruppe der Schizophrenien*. La reformulation de la « démence précoce » en « groupe des schizophrénies » exprime le fait que la schizophrénie est un groupe hétérogène de troubles avec des présentations similaires cliniquement.

Bleuler était alors directeur de l'hôpital Burghoelzli et titulaire de la chaire de psychiatrie à l'Université de Zurich. C'est dans cet établissement qu'il hospitalisa sa sœur Paulina, porteuse d'une maladie mentale invalidante. Sa participation à la vie quotidienne des patients lui donna une expérience clinique considérable. Il n'avait jamais eu de formation neuroscientifique et préférait l'explication psychologique à la démarche neurologique dont il dénonçait les limites.

Quand il crée le terme de schizophrénie, il fait bien plus que reprendre les descriptions cliniques des auteurs anciens. Il crée ce néologisme pour marquer la rupture avec les conceptions antérieures. Dans les cinquième (1896) et sixième (1899) éditions de son traité de psychiatrie, Emil Kraepelin avait définit l'évolution comme le critère unificateur fondamental de la *Dementia praecox*. C'est cette évolution qui lui permettait de faire le diagnostic différentiel avec la folie maniaco-dépressive de bon pronostic. Mais, dès la septième édition (1903-1904), et surtout dans les éditions ultérieures, il nuança le critère d'une évolution constamment déficitaire, en admettant que le mode évolutif pouvait ne pas être le même dans tous les cas et que l'apparition n'était pas toujours précoce. Il partait de ses connaissances neuroscientifiques et était très influencé par les nouvelles découvertes anatomiques d'A. Alzheimer (« une maladie de l'âge avancé », 1911). À l'inverse, Bleuler partait de ses observations cliniques au quotidien auprès des patients qu'il connaissait bien. Il s'intéressait à la vie émotive des patients en lien avec leur biographie et leur contexte social, même s'il reconnaissait une dysfonction cérébrale. Il concevait la psychopathologie schizophrénique comme un continuum de sévérité allant de la personnalité schizoïde et la schizophrénie latente à la schizophrénie.

Bleuler approuvait la plupart des observations cliniques de Kraepelin et notamment la notion que la maladie mentale avait une base neurologique, mais, en même temps, il était d'accord avec Freud, Jung et Janet pour reconnaître que la compréhension de la schizophrénie passait aussi par l'étude des processus psychologiques inconscients. En proposant le mot « schizophrénie » du grec *schizen* (fendre) et *phren* (âme ou esprit), il insistait sur une caractéristique fondamentale : la rupture ou scission (*Spaltung*) au sein du fonctionnement psychique. Il s'attachait ainsi à définir des symptômes fondamentaux, propres à la schizophrénie et toujours présents chez les patients, et des symptômes accessoires, simples réactions du patient à son environnement et à sa maladie, et présents uniquement pendant les épisodes. Pour lui, les premiers étaient la conséquence de troubles organiques neurologiques tandis que les seconds étaient d'origine psychologique et accessibles à une interprétation psychodynamique freudienne.

Il est remarquable de noter que les bases des réflexions actuelles sont déjà présentes chez Bleuler : la schizophrénie latente, l'évolution épisodique, l'importance de l'environnement plutôt qu'une lésion cérébrale définitive, l'hypothèse neurodéveloppementale, l'interaction gènes/environnement, le modèle vulnérabilité/stress basé sur l'histoire individuelle de chaque patient, l'approche dimensionnelle…

Les mécanismes étiopathogéniques du groupe des schizophrénies restent complexes et en partie méconnus. Pierre Pichot parlait à propos de la schizophrénie de la « grande énigme de la psychiatrie ». La sereine compréhension de cette pathologie a longtemps été entravée par un dogmatisme idéologique. La recherche translationnelle reste balbutiante. L'histoire de la recherche dans le champ de la schizophrénie est à la fois complexe et exemplaire. La schizophrénie a été dans certains pays le témoin de la dissidence politique. Pour les antipsychiatres, elle était la conséquence de signaux familiaux paradoxaux. Le bilan des recherches depuis cent ans est contrasté. Des avancées ont été faites, notamment dans l'identification des facteurs de risque, des bases neuro-anatomiques et des mécanismes neurobiologiques. Mais les impasses sont nombreuses. Nous pouvons en citer quelques exemples. La vieille hypothèse d'une méthylation anormale des neuromédiateurs est abandonnée et le *pink spot* est à présent rangé dans le placard des erreurs méthodologiques. L'hypothèse d'une hyperactivité dopaminergique, élaborée d'ailleurs après l'utilisation des neuroleptiques en clinique humaine et la découverte de leurs propriétés antidopaminergiques, ne permet d'expliquer que les symptômes positifs. Même si la composante génétique de la schizophrénie est communément admise, le mode de transmission des facteurs génétiques, leur nature et leur place comparée à celle des facteurs d'environnement sont largement hypothétiques. La recherche « du gène de la schizophrénie » est une impasse, mais certains gènes semblent plus particulièrement impliqués dans les processus qui peuvent mener à des dysfonctionnements synaptiques ou de connectivité. La mise sur le marché des antipsychotiques de deuxième génération a suscité un grand espoir, aussi bien en termes d'efficacité que de tolérance. Cet espoir a été en partie déçu, car, bien qu'ils soient mieux supportés sur le plan neurologique, il n'est pas certain que leur efficacité soit plus grande que celle des neuroleptiques classiques et, de plus, de nouveaux effets secondaires, notamment métaboliques, sont apparus. L'utilisation de ces molécules a coïncidé avec l'engouement pour les programmes de dépistage précoce et l'hypothèse neurodégénérative.

Au cours des années 1980, et grâce à l'imagerie cérébrale, de nombreux arguments ont permis l'élaboration de modèles dits « neurodéveloppementaux ». Mais ces modèles se sont récemment complétés par des modèles à « deux ou trois coups » avec une composante neurodégénérative. De plus, la spécificité diagnostique de ces modèles paraît très faible, puisque les hypothèses neurodéveloppementales et/ou neuroprogressives sont proposées pour un grand nombre de troubles psychiatriques de l'enfant ou de l'adulte. Jusque-là, les modèles proposés étaient avant tout basés sur des recherches en neurosciences et en sciences cognitives en négligeant les données issues des sciences humaines et sociales. Considérés isolément, ils avaient permis de construire des modèles monofactoriels réducteurs et très imprégnés de dogmatisme. Certains dénoncent l'impasse dans laquelle nous ont mené les recherches en neurosciences et en sciences cognitives.

Aujourd'hui, la schizophrénie reste le centre de préoccupation des psychiatres. Il est devenu certain que les modèles étiopathogéniques ne seront jamais que des hypothèses de travail reflétant l'état des connaissances scientifiques à un moment donné et permettant de générer d'autres hypothèses et de préparer d'autres recherches. Un modèle nouveau ne succède pas à un autre mais vient plutôt complexifier les modèles préexistants. Ils influent obligatoirement sur nos représentations de la maladie et celle que nous transmettons aux patients et à leurs proches ainsi qu'au grand public. De ce fait, et même si la pertinence heuristique de ces modèles reste à l'heure actuelle très largement reconnue, nous devons rester vigilants en gardant en mémoire leur caractère spéculatif et donc le fait qu'ils sont à tout moment susceptibles d'être réfutés. L'approche actuelle autour des modèles de vulnérabilité à la schizophrénie nous autorise une synthèse des données étiopathogéniques issues de conceptions différentes longtemps opposées et dont on découvre à présent la parfaite complémentarité. Il s'agit de méta-modèles qui permettent d'intégrer des données neurobiologiques et psycho-sociales en les inventoriant mais aussi en les hiérarchisant. Dans l'avenir, la compréhension des interactions gènes/environnement pourrait aussi autoriser une action préventive de santé publique en limitant l'exposition à un facteur de risque environnemental des sujets génétiquement à risque, et à condition également

de prendre en compte les difficiles questions d'ordre éthique. Mais nous n'en sommes pas là !

Un large débat anime la communauté scientifique sur le repérage des critères opérationnels permettant l'identification prospective de sujets pouvant être considérés comme étant dans la phase prodromique de la maladie. Dans la mesure où l'on sait maintenant que la durée de la psychose non traitée est corrélée à un mauvais pronostic, la formule de Henri Ey : « la schizophrénie n'est pas au début mais à la fin » est remise en cause. Si tout le monde s'accorde sur la nécessité d'un traitement précoce, le moment de sa mise en route et ses modalités sont sujets à de vastes débats, à la fois méthodologiques et éthiques. La difficile question d'une prise en charge en amont de la décompensation et donc d'une psychiatrie préventive personnalisée, comportant un traitement médicamenteux et/ou psychothérapique, constitue un défi qu'il faudra savoir relever dans les années à venir chez les sujets à très haut risque.

Des progrès indiscutables ont été réalisés dans la prise en charge des patients. La fermeture des lits à l'hôpital psychiatrique et la diminution des durées des hospitalisations complètes longtemps source de chronicisation ont modifié les conditions de cette prise en charge. Même si la chronicisation peut être reproduite en dehors des murs de l'asile, la sectorisation psychiatrique encourage le suivi en dehors des murs de l'hôpital et neuf personnes souffrant de schizophrénie sur dix sont maintenant traitées en dehors des murs de l'hôpital dans des structures ambulatoires sectorisées. Cette prise en charge comporte trois volets : psychologique, médicamenteux et social. Depuis l'introduction de la chlorpromazine en 1952, la prise en charge médicamenteuse a progressé avec la mise sur le marché des antipsychotiques de deuxième génération à présent recommandés en première intention. En repérant de nouveaux effets secondaires tels que le syndrome métabolique, on s'intéresse enfin à la santé somatique des patients. Les autres volets de la prise en charge sont à présent mieux abordés. Les techniques de réhabilitation psychosociale et de remédiation cognitive ont démontré leur efficacité mais sont encore insuffisamment utilisées, et la stimulation magnétique transcrânienne laisse espérer des progrès.

Le regard de la société sur cette pathologie a également beaucoup changé. « Le schizophrène » est devenu un « patient porteur de schizophrénie », une « personne souffrant de schizophrénie », un « citoyen en situation de handicap psychique ». Après avoir été tenues pour responsables, et donc écartées du soin, les familles sont à présent devenues des partenaires du soin, des aidants regroupés dans des associations. L'information aux patients et aux familles de patients regroupées en associations dynamiques a largement contribué à la déstigmatisation, même si des progrès restent à faire dans ce domaine. La médiatisation des faits divers dramatiques a parfois donné l'image d'une violence inhérente à la pathologie et imposant de nouvelles lois et un nouvel enfermement. En réalité, même si la violence chez le patient porteur de schizophrénie existe, elle reste rare.

Il est donc à présent possible d'imaginer la schizophrénie comme un trouble à déterminisme multifactoriel et la conséquence d'une interaction complexe des facteurs neurobiologiques et des facteurs environnementaux. C'est dans cet esprit que cet ouvrage a été conçu. Nous tenons à remercier tous les auteurs qui ont participé à la rédaction de cet ouvrage. Ils sont tous des experts dans leur domaine, et leur contribution a été précieuse pour nous proposer une somme considérable de données issues aussi bien de la recherche que de leur expérience clinique quotidienne.

Données générales

I

LA SCHIZOPHRÉNIE – HISTOIRE DU CONCEPT ET ÉVOLUTION DE LA NOSOGRAPHIE

M.-A. Crocq

MALADIE RÉELLE OU ILLUSION SCIENTIFIQUE ?

La schizophrénie affecte près de 1 % de la population dans toutes les cultures, mais sa description en tant que maladie est récente [28]. Le concept de schizophrénie n'a guère plus d'un siècle ; il est né sous le vocable de démence précoce entre 1896 et 1899 avec les cinquième et sixième éditions du traité du psychiatre allemand Emil Kraepelin, et a été confirmé en 1911 avec le traité du psychiatre suisse Eugen Bleuler.

Une maladie courante et invalidante peut-elle passer inaperçue si longtemps ? La rareté des descriptions de cas cliniques facilement identifiables de schizophrénie avant le XVIIIe siècle a fait dire que cette maladie serait devenue plus fréquente récemment, avec l'industrialisation et l'urbanisation, voire même qu'il s'agit d'un ensemble trop hétérogène qui n'est qu'une illusion scientifique [6]. La majorité des psychiatres reconnaissent une validité apparente au concept de schizophrénie parce qu'il est utile pour comprendre la souffrance d'un grand nombre de patients vus en pratique clinique. Cependant, les frontières nosologiques avec d'autres affections sont floues et le diagnostic chez un patient donné reste souvent longtemps incertain. Les équipes préparant le DSM-5 (*Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* de l'Association américaine de psychiatrie) ont envisagé un temps de remanier profondément la définition de la schizophrénie et de ne plus fonder la définition de la psychose sur les deux grandes entités décrites par Kraepelin ; les propositions faites actuellement pour le DSM-5 semblent toutefois plus conservatrices.

Le concept de schizophrénie repose sur quelques piliers, essentiellement des constatations, dont aucune n'est pathognomonique ni observée chez tous les patients. Ces piliers sont le début vers l'adolescence ; une vulnérabilité familiale ; un début plus précoce chez le garçon ; des symptômes positifs à un moment de l'évolution (notamment des idées délirantes bizarres et les hallucinations décrites comme symptômes de premier rang par Kurt Schneider) et des symptômes négatifs généralement plus durables (appauvrissement de la pensée, émoussement affectif, aboulie) ; des anomalies neuro-anatomiques (dilatation ventriculaire et perte de substance fronto-temporale) ; une action symptomatique des médicaments intervenant sur la transmission dopaminergique ; une évolution vers un déficit cognitif et un handicap social et professionnel.

Arétée de Cappadoce, médecin grec exerçant à Alexandrie au Ier siècle après JC, a décrit des cas évoquant notre schizophrénie dans ses descriptions de la manie et de la mélancolie. À l'époque classique, la mélancolie pouvait en effet désigner toutes sortes de troubles mentaux calmes (y compris hébéphréniques) et la manie (ou *furor* dans les traductions latines) incluait divers troubles mentaux délirants et agités. Ainsi, Arétée de Cappadoce rapporte les cas suivants de délire et de repli social dans son ouvrage *Des signes et des causes des maladies chroniques, Livre premier, chapitre VI, de la manie* (traduction française du Dr ML Renaud, 1834) : « Il y en a d'autres dont la folie roule sur certaines idées extravagantes, comme celui s'imaginant être de brique, n'osant boire de peur de se détremper ; un autre se

croyant être un vase avait la plus grande frayeur de tomber, de peur de se briser. […] d'autres enfin fuient dans la solitude et s'entretiennent avec eux-mêmes. »

Kraepelin et la démence précoce – définition par l'évolution

Les précurseurs de Kraepelin

Le concept de schizophrénie est né sous le nom de *dementia praecox* et l'inventeur en a été Emil Kraepelin. Les idées de Kraepelin ont évolué tout au long de sa vie. Kraepelin a synthétisé avec génie le travail de quelques précurseurs ; le concept de démence précoce avait en effet déjà été approché par Morel, puis par l'équipe formée par Kahlbaum et Hecker [33].

Wilhelm Griesinger

Le premier auteur germanophone à avoir tenté une nosologie moderne fut Wilhelm Griesinger (1817-1868), qui avait décrit en 1861 dans la deuxième édition de son traité des maladies mentales (*Die Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten*) des patients qui présentaient un état dépressif puis qui finissaient par soliloquer et délirer ; il avait soutenu à partir de tels cas l'existence d'une « psychose unitaire » (*Einheitspsychose*) qui évoluait en traversant différents stades, passant par des symptômes dépressifs pour aboutir à un état que nous appellerions aujourd'hui schizophrénique.

Bénédict Augustin Morel

Le terme démence précoce aurait été utilisé pour la première fois par Bénédict Augustin Morel (1809-1873) [10], né à Vienne en Autriche d'un père français venu avec les armées napoléoniennes. Morel, médecin-chef de l'asile de Saint-Yon à Rouen, est connu par son *Traité des dégénérescences* (1857). Dans son *Traité des maladies mentales* (1860), il utilise à quelques reprises le terme de démence précoce. En page 566 [25], il rapporte le cas d'un garçon de 14 ans qui était toujours le premier de sa classe dans ses compositions, puis « qui perdit insensiblement sa gaieté, devint sombre, taciturne, et montra de la tendance à l'isolement. On crut d'abord qu'il existait chez lui des penchants onanistiques, mais il n'en était rien. L'état de dépression mélancolique de l'enfant, sa haine pour son père, portée jusqu'à l'idée de le tuer, avaient une autre cause. Sa mère était aliénée, sa grand-mère excentrique au dernier degré. [Plus tard] le jeune malade oublia progressivement tout ce qu'il avait appris ; ses facultés intellectuelles si brillantes subirent un temps d'arrêt très inquiétant. Une espèce de torpeur voisine de l'hébétement remplaça l'activité première, et lorsque je le revis, je jugeai que la transition fatale à l'état de démence précoce était en voie de s'opérer. Ce pronostic désespérant est ordinairement bien loin de l'idée des parents et même des médecins qui donnent leurs soins à ces enfants. » Morel décrit vraisemblablement un cas de schizophrénie, avec initialement des idées de persécution envers le père, puis une évolution vers un déficit hébéphrénique. De plus, il souligne l'hérédité et il comprend que le diagnostic implique un pronostic défavorable, non soupçonné par l'entourage qui a tendance à expliquer les troubles par des problèmes de l'adolescence et les soucis propres à chaque époque (l'onanisme dans ce texte – comme on pourrait attribuer aujourd'hui l'isolement d'un adolescent à une cyber-addiction). À la différence de Kraepelin, Morel emploie le terme de démence précoce comme un simple descriptif sémiologique et pas de façon conséquente comme une entité diagnostique définie.

Karl Ludwig Kahlbaum

Karl Ludwig Kahlbaum (1828-1899) [7] est un pionnier de la nosologie psychiatrique, qu'il voulait fonder sur quelques principes nouveaux. Il pensait que les complexes symptomatiques instantanés avaient peu de valeur nosologique et qu'une maladie devait être définie par les différents stades de son évolution, suivant l'exemple de la neurosyphilis, dont les manifestations changent suivant le stade mais qui évolue vers une détérioration. Il proposait de plus l'introduction de nouveaux termes pour échapper à la confusion induite par des termes anciens qui avaient perdu leur précision à force d'usage. Il publia en 1863 une classification des maladies mentales comprenant une *vesania typica* (« folie typique »), apparaissant au moment de la puberté et évoluant rapidement vers une démence. Kahlbaum est passé à la postérité pour sa description en 1874 de la catatonie (*Die Katatonie : oder das Spannungsirresein*). Il avait racheté une clinique à Görlitz dans laquelle il ouvrit un service pour éduquer des adolescents présentant

des troubles mentaux (*Pädagogium für jugendliche Nerven- und Gemütskranke*). Il soigna ainsi beaucoup d'adolescents psychotiques, avec Ewald Hecker (1843-1909), son collègue et parent par alliance (Kahlbaum avait épousé une cousine de Hecker). Hecker décrivit en 1871 l'hébéphrénie [14], nommée en référence à Hébé, déesse grecque de la jeunesse, en attribuant la découverte du concept à Kahlbaum. Il s'agissait d'une maladie distincte, avec des symptômes et une évolution spécifiques. Selon Hecker, l'hébéphrénie survenait toujours en lien avec le développement pubertaire, ce qui sera remis en cause plus tard par Bleuler, lequel pensait que l'hébéphrénie pouvait survenir à tout âge.

La description progressive de la démence précoce par Kraepelin

On peut suivre la maturation des idées de Kraepelin au fur et à mesure des éditions successives de son traité de psychiatrie.

Dans les trois premières éditions (1883, 1887 et 1889), il utilise encore des termes diagnostiques flous du XIXe siècle. Il décrit sous le nom de *Wahnsinn* un groupe de psychoses évoluant vers un état résiduel, ressemblant à ce qui sera décrit plus tard comme schizophrénie, et sous l'appellation de *Verrückheit* une psychose chronique n'évoluant pas vers un état résiduel, proche par certains aspects de la *Paranoia* des éditions suivantes.

Kraepelin reconnaît dans son autobiographie [22], publiée à titre posthume par ses héritiers, qu'il est resté dans les sentiers battus dans les deuxième et troisième éditions. Il était alors professeur à Tartu (Dorpat), en Estonie. Cependant, il avait déjà l'idée d'étudier les antécédents et l'évolution de ses patients pour voir, rétrospectivement ou prospectivement, comment des sujets différents pouvaient parvenir à un état de détérioration mentale identique (appelé *Verblödung,* littéralement « abêtissement »). À la fin de son séjour à Tartu, il commença à identifier les formes évoluant rapidement vers une *Verblödung*, c'est-à-dire une destruction progressive de la personnalité avec dans le cas particulier de la démence précoce un état d'émoussement et d'indifférence, et à les interpréter dans le sens de l'hébéphrénie de Hecker.

La quatrième édition de son traité (1893) est hybride et juxtapose des concepts anciens et nouveaux. Kraepelin y individualise encore différents types de *Wahnsinn* et de nombreux troubles délirants (*Verrücktheitsformen*) se distinguant les uns des autres par le contenu et le mode de survenue des idées délirantes. Cependant, il introduit déjà la catatonie de Kahlbaum, une *dementia praecox* qui correspond en substance à l'hébéphrénie de Hecker, et une *dementia paranoides* où des idées délirantes aboutissent rapidement à un affaiblissement (*Schwachsinn*). Notons que le terme latinisé, *dementia praecox*, avait été proposé en 1891 par Arnold Pick (1851-1924) [27], neurologue et psychiatre à l'université germanophone de Prague, plus connu pour la démence présénile qui porte son nom. À partir de 1893, Kraepelin s'efforce de voir une fois par an les patients qui ont quitté sa clinique universitaire à Heidelberg pour être dirigés dans des institutions plus chroniques. Il constate après quelques années que des patients qui présentaient initialement des tableaux divers *(Manie, Melancholie, Wahnsinn, Amentia, Verrücktheit)* finissaient tous par évoluer vers une *Verblödung* croissante et une destruction de la personnalité *(Zerstörung des seelischen Persönlichkeit).* Ceci renforce son idée que, comme dans le modèle de la neurosyphilis, le tableau initial a moins de valeur diagnostique que l'évolution.

La démence précoce naît réellement avec les cinquième et sixième éditions. Dans la cinquième édition (1896), Kraepelin associe trois processus évoluant vers une démentification : la démence précoce *(die Dementia praecox)*, la catatonie *(Katatonie)* et la démence paranoïde *(dementia paranoides)*. Ces trois affections sont donc considérées comme apparentées, mais elles restent encore distinctes [3]. À ce stade, Kraepelin considérait encore que sa démence précoce correspondait en substance à l'hébéphrénie décrite par Hecker. Kraepelin remarquait notamment que la *dementia paranoides* apparaissait en général plus tard et évoluait différemment. Dans la sixième édition de son traité en 1899, Kraepelin opère la synthèse qui l'a rendu célèbre et il élargit le cadre de la démence précoce, qui a un champ plus ample et peut présenter trois formes : hébéphrénique, catatonique et paranoïde [13]. La forme hébéphrénique correspond à ce qu'il appelait *dementia praecox* dans la cinquième édition [20, p. 137]. La forme paranoïde inclut des cas de paranoïa évoluant rapidement vers une détérioration. À ce stade, le critère unificateur fondamental est l'évolution. Ces trois formes aboutissent presque toujours à des états particuliers d'affaiblissement mental *(eigenartige Schwächezustände)*. Kraepelin pense que les symptômes présents au début de la maladie, extrêmement divers,

ont une signification nosologique mineure par rapport à l'évolution de la maladie. Les trois formes décrites ne sont pas complètement distinctes mais sont unies par un continuum (*fliessende Übergänge*).

La septième édition (1903-1904) [21] conserve exactement la même classification. Kraepelin nuance le critère de l'évolution constamment déficitaire en admettant qu'on ne peut pas encore se prononcer sur la question de savoir si le mode évolutif est le même dans tous les cas. Il pense que la démence précoce est en rapport avec des lésions du cortex cérébral, qui sont au mieux partiellement réversibles. L'évolution permet le diagnostic différentiel avec la folie maniaco-dépressive, qui est de bon pronostic. Dans ses écrits plus tardifs (1913-1919), Kraepelin reconnaît que de nombreux cas de « démence précoce » n'ont pas un début précoce et n'évoluent pas vers la démence. Du coup, comme l'évolution n'est plus un critère constant, il se pose la question de définir la maladie par ses caractéristiques psychologiques, par une destruction particulière des connexions internes de la personnalité, se rapprochant ici des préoccupations de Bleuler.

Les descriptions cliniques de Kraepelin donnent une image de la clinique de la schizophrénie avant l'arrivée des antipsychotiques. Il est intéressant de lire que les patients schizophrènes vus par Kraepelin avaient souvent tendance à grossir, avant même que des antipsychotiques induisent cela comme effet indésirable. Kraepelin écrit que la nourriture exerce pendant longtemps un pouvoir d'attraction particulier sur les patients [20, p. 182] et que leur poids augmente parfois énormément avec la progression de la détérioration schizophrénique, de sorte qu'ils finissent par acquérir un aspect particulièrement florissant [20, p. 205]. Kraepelin a déjà été critiqué par ses contemporains. Toutefois, son système nosologique, ancré sur deux grandes psychoses, est resté la référence jusqu'à aujourd'hui.

Bleuler et la schizophrénie – définition par les symptômes fondamentaux

Les symptômes fondamentaux

Bleuler (1857-1939) a proposé le terme de schizophrénie le 24 avril 1908 lors d'une conférence au congrès de l'association allemande de psychiatrie à Berlin [9]. Il soulignait que la démence précoce de Kraepelin n'était pas fondamentalement une démence ni forcément précoce. De plus, il était difficile de créer des substantifs et des adjectifs à partir du terme *dementia praecox* pour désigner les patients ou les manifestations. Il proposa le mot schizophrénie (du grec *schizen*, fendre, et *phren*, initialement diaphragme puis âme ou esprit) pour insister sur une caractéristique psychologique fondamentale du « groupe » des schizophrénies : la rupture ou scission (ou *Spaltung*) au sein du fonctionnement psychique. Bleuler, qui avait amassé une expérience clinique considérable et était très attentif au vécu de ses patients, était arrivé à la conviction que les troubles n'étaient pas une maladie unique (mais un groupe), n'étaient pas toujours incurables, ne progressaient pas toujours vers une démence et ne survenaient pas toujours chez des sujets jeunes.

Le terme de schizophrénie s'est progressivement imposé à la place de celui de démence précoce, qui avait une connotation beaucoup plus négative. Bleuler était contemporain de Kraepelin et de Freud, et il a pu être ouvert aux idées de ces deux figures antagonistes. Bleuler était décrit par ses contemporains, par exemple par Brill, médecin qui le traduisit en anglais, comme plus ouvert que Kraepelin aux aspects psychodynamiques. Il avait visité Paris lors de ses études et passé du temps chez Jean-Marie Charcot. Ses élèves inclurent des analystes et des phénoménologistes réputés comme Carl Gustav Jung, Karl Abraham, Eugène Minkowski, Ludwig Binswanger et Hermann Rorschach. La pensée de Bleuler a été diffusée aux États-Unis par la traduction de son traité de psychiatrie par Brill [5].

Contrairement à Kraepelin, Bleuler considérait que l'évolution et l'état final de la schizophrénie étaient variables. Il s'attachait plutôt à définir un ensemble de symptômes « fondamentaux » (*Grundsymptôme*) qui étaient propres à la schizophrénie et toujours présents chez les patients. Les symptômes fondamentaux reflètent la désintégration de la vie psychique et la perte d'unité de la personnalité. Dans l'ouvrage de Bleuler de 1911 [4], les symptômes fondamentaux sont les *perturbations des associations* (ou troubles du cours de la pensée), les *perturbations de l'affectivité* et l'*ambivalence*. Ce sont les troubles des associations et les perturbations de l'affectivité que Bleuler décrit avec le plus de détails ; l'ambivalence (affects, désirs, pensées contraires qui coexistent) est une notion plus circonscrite, qui ne nécessite pas une description aussi détaillée.

Bleuler ajoute aux symptômes fondamentaux la perturbation d'une fonction complexe, pour laquelle il crée

le terme *autisme (der Autismus)*. L'autisme est la perte du contact avec la réalité *(Loslösung von der Wirklichkeit)* et une prédominance de la vie intérieure. En revanche, Bleuler estime que les hallucinations (typiquement sensations corporelles, voix qui consolent ou critiquent, propres pensées entendues à haute voix) et les idées délirantes ne sont que des symptômes « accessoires », simples réactions du patient à son environnement et à sa maladie.

Pour Bleuler [4, p. 78] les symptômes fondamentaux sont rarement assez sévères pour empêcher le patient de vivre avec sa famille. En revanche, ce sont les symptômes dits accessoires (essentiellement les idées délirantes et les hallucinations) qui rendent la psychose manifeste et motivent le recours à la psychiatrie. Les symptômes accessoires ne sont pas forcément présents en permanence, mais ce sont ceux qui sont les plus facilement visibles et qui donnent à la maladie son aspect extérieur. Parfois, ils peuvent donner l'illusion d'une psychose aiguë autonome, alors qu'il ne s'agit que d'exacerbations d'une maladie chronique où les symptômes fondamentaux sont passés inaperçus. Les symptômes fondamentaux de Bleuler sont aujourd'hui considérés comme des symptômes négatifs. Les livres de psychiatrie américains [10] à l'époque du DSM-II parlaient de façon mnémotechnique des « quatre A's » de Bleuler *(association, affectivity, ambivalence, autism)*.

La schizophrénie simple

Bleuler a également créé le concept de *schizophrénie simple* (*Schizophrenia simplex*), définie par la présence de quelques symptômes fondamentaux seulement, c'est-à-dire sans hallucinations ni idées délirantes.

Bleuler écrit que de nombreuses personnalités bizarres *(verschrobene Köpfe)*, se présentant comme des réformateurs du monde, des philosophes, des écrivains, des artistes, souffrent en fait de schizophrénie simple. Selon Bleuler, la schizophrénie simple [4, p. 194] est rare dans les hôpitaux mais aussi fréquentes que les autres formes en consultation ambulatoire. On remarque également des schizophrénies simples parmi les apparentés des patients. La schizophrénie simple inclut certains cas d'héboïdophrénie, décrits antérieurement par Kahlbaum, où prédominent les perturbations du fonctionnement social. Pour Bleuler, l'existence de la schizophrénie simple démontre le bien-fondé de la distinction entre symptômes fondamentaux et symptômes accessoires. Kraepelin avait tendance à inclure de tels cas dans l'hébéphrénie.

Selon Bleuler, l'anamnèse montre que la schizophrénie simple passe généralement inaperçue durant de nombreuses années ; il s'agit alors d'une *schizophrénie latente*. Bleuler écrit [4, p. 197] : « il existe donc une schizophrénie latente et je pense que cette forme est justement la plus fréquente, bien qu'elle soit la plus rarement soignée en tant que telle. » Il ne définit cependant pas de critères pour la schizophrénie latente. Selon lui, de nombreux cas de schizophrénie étaient paucisymptomatiques, les patients présentant les troubles fondamentaux du fonctionnement mental sans que cela soit trop remarqué par l'entourage.

La *schizophrénie faiblement progressive ou « torpide »*, forme classique de l'école russe, dérive conceptuellement de la schizophrénie simple et des formes latentes de Bleuler. L'expression russe est *vyalotekushchaya shizofreniya*, littéralement « faiblement progressive », de l'adjectif *vyalyï* (flasque, inerte), et du verbe *tech'* (s'écouler) ; elle a été traduite en anglais par *sluggish schizophrenia*. Selon Smulevich [34], les patients répondant à ce diagnostic auraient en grande partie été caractérisés comme souffrant de troubles de la personnalité, notamment de personnalité schizotypique, dans le DSM-III, où le concept de schizophrénie repose sur les symptômes de premier rang de Schneider (vide infra). Selon des études russes, les patients atteints de schizophrénie torpide présentent davantage de parents atteints de troubles du spectre de la schizophrénie que la population générale, ce qui validerait génétiquement ce concept [33]. Ce diagnostic a acquis une aura sinistre pour avoir été appliqué à des dissidents à l'époque soviétique.

Dans le même contexte d'extension large de la schizophrénie, Hoch et Polatin (1949) [15] ont décrit la *schizophrénie pseudo-névrotique* ; il s'agissait de patients présentant « les mécanismes fondamentaux de la schizophrénie », mais dont les symptômes restent subtils, au point qu'il est impossible de démontrer cliniquement l'existence de la maladie.

Bleuler a beaucoup influencé la définition de la schizophrénie aux États-Unis à l'époque du DSM-II ; à cette époque, le champ de la schizophrénie a trouvé sa définition la plus large et sa plus grande extension. Un fonctionnement mental singulier chez une personne isolée pouvait en effet étayer le diagnostic, en l'absence d'épisode aigu et d'évolution vers une détérioration. Bleuler rendait le diagnostic de schizophrénie plus facile que celui de maladie maniaco-dépressive. Il écrivait [4, p. 438] que tous les symptômes de maladie maniaco-dépressive peuvent être observés dans la schizophrénie

mais que les symptômes spécifiques de schizophrénie ne peuvent pas être observés dans la maladie maniaco-dépressive, rajoutant que la présence simultanée d'idées de grandeur et d'idées délirantes dépressives indiquait la schizophrénie. Ainsi, une étude épidémiologique publiée en 1972, le *US/UK diagnostic project*, avait pu montrer que le diagnostic de schizophrénie était deux fois plus fréquent à New York qu'à Londres, tandis que celui de mélancolie était porté quatre fois plus souvent à Londres qu'à New York.

Schneider – définition par les symptômes de premier rang

Kurt Schneider (1887-1967) est connu pour son ouvrage principal *Klinische Psychopathologie* [31], dont la quinzième édition est parue en 2007 à l'occasion du cent-vingtième anniversaire de la naissance de l'auteur.

Son dernier poste, de 1946 à 1955, fut la chaire de psychiatrie de l'université de Heidelberg. Schneider a distingué des symptômes de premier rang, « qualitativement anormaux », qui permettaient d'affirmer avec certitude un diagnostic de schizophrénie, s'ils n'étaient pas expliqués par une affection somatique (psychose alcoolique, état second épileptique, autres affections neuro-organiques). En revanche, des symptômes de second rang, « quantitativement anormaux », représentaient une intensification de phénomènes pouvant par ailleurs être normaux.

Pour Schneider, les *symptômes de premier rang* n'étaient pas des symptômes fondamentaux au sens bleulérien, mais ils avaient une valeur pour le diagnostic différentiel par rapport aux troubles non psychotiques et aux troubles maniaco-dépressifs (*cyclothymie* selon l'appellation de Schneider). Les symptômes de premier rang de Schneider ont été repris par les systèmes actuels de nosologie (CIM et DSM). Selon Schneider, les symptômes de premier rang indiquaient toujours la schizophrénie, mais ils n'étaient pas toujours présents. Deux symptômes de premier rang ont été repris par le DSM-IV : voix qui conversent entre elles *(Hören von Stimmen in der Form von Rede und Gegenrede)* et hallucinations commentant les actions du sujet *(Hören von Stimmen, die das eigene Tun mit Bemerkungen begleiten)*. La présence d'un seul de ces deux symptômes permet de satisfaire le critère A de la schizophrénie dans le DSM-IV. Les autres symptômes de premier rang incluent les manifestations suivantes [31, p. 135] : les propres pensées sont perçues sous la forme d'hallucinations auditives (*Gedankenlautwerden*) ; sensation d'influence au niveau corporel, notamment sexuel (*Leibliche, insbesondere sexuelle Beeinflussungen*) ; vol des pensées et autres sensations d'influence sur les pensées (*Gedankenentzung und andere Gedankenbeeinflussung*), divulgation de la pensée *(Gedankenausbreitung)* ; signification délirante donnée à des perceptions normales (*Wahnwahrnehmung*) (par exemple, le patient voit un avion passer et il pense que cela signifie qu'il sera président de la République) ; et sentiments, pulsions et volonté sont influencés ou « produits » par autrui (*alles von anderen "Gemachte" oder Beeinflusste auf dem Gebiet des Fühlens, Strebens [der Triebe] und des Wollens*).

Les *symptômes de second rang* étaient les autres hallucinations, les intuitions délirantes, la perplexité, l'humeur anormalement dépressive ou gaie, le sentiment d'appauvrissement des affects. On pense aujourd'hui que les symptômes de premier rang peuvent être observés dans d'autres affections que la schizophrénie.

Rosen et al. [29] ont étudié pendant vingt ans 59 patients schizophrènes et 27 patients présentant des troubles bipolaires avec une symptomatologie psychotique. Leurs résultats montrent que les deux symptômes de premier rang de Schneider cités dans le critère A de la schizophrénie dans le DSM-IV ne sont pas pathognomoniques de la schizophrénie. Ils sont cependant plus fréquents et plus sévères dans la schizophrénie que dans les troubles bipolaires.

Validation biologique du concept de schizophrénie – anomalies anatomiques cérébrales et facteurs génétiques

Peut-on prouver le concept de schizophrénie ? Kraepelin pensait que la démence précoce était associée à des lésions cérébrales et à une hérédité. Le stigmate biologique le plus précocement cité pour prouver la réalité de la schizophrénie est l'existence d'une dilatation ventriculaire et d'une perte de substance fronto-temporale chez ces patients. Il s'agit d'un fait constaté dans des

études portant sur un grand nombre de patients, mais qui n'est pas forcément vrai chez chaque patient.

Le premier article est celui d'Elmer E. Southard (1876-1920) [35], qui fut le premier directeur du Boston Psychopathic Hospital, établi en 1912 par l'école de médecine de Harvard et l'État du Massachusetts [39]. Sur la base d'une centaine d'examens post-mortem, il nota un type d'hypoplasie des régions préfrontales chez les patients atteints de démence précoce. Il entrevit une théorie neurodéveloppementale en postulant que cette hypoplasie pouvait être la conséquence d'un défaut de migration normale de cellules cérébrales. Des études utilisant la pneumo-encéphalographie montrèrent une diminution du volume cérébral chez les schizophrènes dès les années 1920 ; il s'agit par exemple des études de Jacobi et al. [17] conduites dans un hôpital psychiatrique à Stadtroda, proche d'Iéna en Thuringe, avec des cas de démence précoce qui ne montraient pas de retard mental avant l'apparition de la maladie. Des études de pneumo-encéphalographie postérieures [16] purent établir que les anomalies des ventricules cérébraux n'étaient probablement pas congénitales, et qu'elles étaient en rapport avec la durée de la maladie et avec un mauvais pronostic.

On sait depuis longtemps qu'il y a une vulnérabilité familiale. Bleuler pensait que la maladie reposait vraisemblablement sur un terrain héréditaire [4, p. 277]. Jusque vers les années 1970, on expliquait les cas familiaux par les interactions psychodynamiques familiales. On se souvient par exemple du film britannique *Family Life*, réalisé par Ken Loach et sorti en 1971, qui illustre comment les situations paradoxales sans issue peuvent « rendre l'autre fou ». Des facteurs génétiques ont pu être séparés de l'influence psycho-éducative familiale par des études d'enfants adoptés [19] et par des études chez des jumeaux mono- ou dizygotes [12]. On admet actuellement que des *facteurs génétiques* expliqueraient 80 % [37] de la vulnérabilité à la maladie, bien que l'on ne connaisse ni gène majeur ni gène nécessaire ou suffisant.

Critiques de la dichotomie kraepelinienne – entités diagnostiques intermédiaires

Les propositions de Kraepelin ont été critiquées à plusieurs époques. En Allemagne, Kleist et Leonhard se sont opposés à la stricte dichotomie kraepelinienne entre psychose maniaco-dépressive et schizophrénie, et ont essayé d'identifier des psychoses dans l'espace séparant ces deux grandes entités. Karl Kleist (1879-1960) osa protester ouvertement contre les mauvais traitements réservés aux malades mentaux pendant la période nationale-socialiste [32]. Il décrivit des « psychoses cycloïdes » alternant entre plusieurs pôles (comme confusion agitée et stupeur, ou hyperkinésie et akinésie). Plus tard, il affina sa terminologie en distinguant des psychoses cycloïdes unipolaires et bipolaires, distinction qui devint importante dans la terminologie du DSM.

Karl Leonhard (1904-1988) a cherché à revenir à l'époque pré-Kraepelinienne d'une multitude de psychoses, avec le souci de définir des entités plus homogènes, fondées en partie sur la génétique. Il élabora une classification fascinante pour sa richesse clinique, mais trop complexe pour être largement utilisée. La diffusion des idées de Leonhard a également été limitée par le fait qu'il s'était établi en Allemagne de l'Est et qu'il a été coupé des cercles anglophones. Leonhard était en effet venu de l'Allemagne de l'Ouest vers l'Est en 1955 pour prendre des postes universitaires à Erfurt puis à Berlin (Charité) ; en 1964, il se vit refuser l'autorisation de retourner à l'Ouest pour accepter un poste à Francfort sur le Main. Là où Kraepelin se limitait à deux grandes psychoses, Leonhard distinguait un continuum de quatre grandes catégories de psychoses endogènes (Tableau 1-I).

Selon Leonhard [23, p. 117], les schizophrénies non systématisées et systématisées n'ont rien à voir les unes avec les autres, et le terme schizophrénie est uniquement conservé par référence à Kraepelin et Bleuler parce qu'elles aboutissent à un certain déficit. Les schizophrénies non systématisées ressembleraient davantage aux psychoses cycloïdes, qui sont curables. Les schizophrénies systématisées évoluent de façon lentement progressive, tandis que les schizophrénies non systématisées ont une évolution avec des rémissions, voire un cours franchement périodique. Il est donc plus facile de faire un diagnostic différentiel entre les schizophrénies systématisées et les schizophrénies non systématisées qu'entre ces dernières et les psychoses cycloïdes. Les psychoses cycloïdes et les schizophrénies non systématisées sont apparentées deux à deux (psychose angoisse-élation et paraphrénie chargée en affects, etc.). Leonhard supposait que ces entités avaient une base génétique.

Tableau 1-I. Classification des psychoses endogènes selon Karl Leonhard. (Adapté de Leonhard [23].)

1. *Psychoses phasiques*
   a. Maladie maniaco-dépressive
   b. États symptomatiques mélancoliques et maniaques purs
   c. États symptomatiques dépressifs et euphoriques purs

2. *Psychoses cycloïdes*, avec des épisodes morbides aigus et brutaux, sans symptômes résiduels après rémission
   a. Psychose angoisse-élation *(Angst-Glück Psychose)* avec une perturbation primaire des affects
   b. Psychose confuse excitation-inhibition *(Erregt-gehemmte Verwirrtheitspsychose)* avec une perturbation primaire de la pensée
   c. Psychose de la motilité hyperkinétique-akinétique *(Hyperkinetisch-akinetische Motilitätspsychose)* avec une perturbation primaire de la motilité

3. *Schizophrénies non systématisées*, où l'évolution se fait souvent vers un état résiduel modéré
   a. Paraphrénie chargée en affects *(affektvolle Paraphrenie)*, perturbation primaire des affects
   b. Cataphasie (schizophasie), perturbation primaire de la pensée
   c. Catatonie périodique, perturbation primaire de la motilité

4. *Schizophrénies systématisées*, où l'évolution torpide se fait souvent vers un état résiduel sévère
   a. Schizophrénies systématisées simples
      i. Hébéphrénies (perturbation primaire des affects) avec quatre sous-types
      ii. Formes paranoïdes (ou paraphréniques) (perturbation primaire de la pensée) avec six sous-types
      iii. Catatonies (perturbation primaire de la motilité) avec six sous-types
   b. Schizophrénies systématisées combinées (catatonies ; hébéphrénies ; paraphrénies)

Kasanin (1933) [18] a établi un pont entre la maladie maniaco-dépressive et la schizophrénie en proposant le terme *schizo-affectif*. La catégorie « schizo-affective » de Kasanin est assez hétérogène au regard des systèmes nosologiques actuels ; en effet, certains des cas décrits par Kasanin sont facilement décrits par d'autres diagnostics dans le DSM-IV, par exemple des troubles schizophréniformes ou des épisodes maniaques avec des caractéristiques psychotiques congruentes à l'humeur [36].

Nosologie et critères diagnostiques

Avant le DSM-III

Le DSM-I, publié en 1952 par l'Association américaine de psychiatrie, est paru à une époque où la psychiatrie américaine était largement influencée par les idées de Meyer. Adolf Meyer (1866-1950), psychiatre américain d'origine suisse, était très éclectique ; il s'était intéressé initialement au système de Kraepelin et il fut aussi l'un des fondateurs de l'Association américaine de psychanalyse, en 1911. Meyer ne croyait pas à l'utilité du système nosologique kraepelinien. Il pensait plutôt que la maladie mentale en général et la schizophrénie en particulier devaient être décryptées comme des « réactions » du patient qui tente de s'adapter à son environnement et à des problèmes somatiques, sociaux ou psychologiques. L'étiologie devait donc être recherchée dans la trajectoire de vie unique du patient. Le DSM-I parlait ainsi de « réaction schizophrénique », comme ailleurs de « réaction psychonévrotique ».

Le DSM-II, publié en 1968, comportait dans une tradition bleulérienne les catégories « schizophrénie latente », « schizophrénie simple », « schizophrénie schizo-affective » et « schizophrénie de l'enfant ». À cette époque, les manuels de psychiatrie américains à l'intention des étudiants décrivaient les symptômes de la schizophrénie à partir des symptômes fondamentaux et accessoires de Bleuler [11]. Karl Menninger (1969) [24], psychanalyste de renom, pensait déjà que le DSM-II était « un grand pas en arrière » par rapport au DSM-I, car il introduisait des catégories « dans l'intérêt des statistiques et des ordinateurs ».

Du DSM-III au DSM-IV-TR

Le DSM-III [1], paru en 1980, a marqué une rupture par rapport aux éditions précédentes en introduisant des critères diagnostiques. Le DSM-III et les révisions suivantes (DSM-III-R en 1987, DSM-IV en 1994 et DSM-IV-TR en 2000) définissent la schizophrénie de façon globalement similaire, malgré quelques modifications d'une édition à l'autre.

Le DSM-IV-TR [2], nosologie actuelle de l'Association américaine de psychiatrie, exige pour un diagnostic de schizophrénie la présence d'au moins deux symptômes caractéristiques pendant une période d'un mois (critères A : A1. idées délirantes ; A2. hallucinations ; A3. discours désorganisé ; A4. comportement désorganisé ou catatonique ; A5. symptômes négatifs tels qu'émoussement affectif, alogie ou perte de volonté). Comme cela a été mentionné plus haut, un seul symptôme suffit s'il s'agit d'une idée délirante bizarre ou d'un symptôme de premier rang de Schneider,

tel que des voix conversant entre elles ou bien commentant les pensées ou le comportement du sujet. Le critère B exige une altération du fonctionnement social ou professionnel. Le critère C précise que des signes permanents de la perturbation (symptômes du critère A, éventuellement sous une forme atténuée, ou symptômes négatifs) doivent persister pendant au moins six mois. Les critères B et C établissent le diagnostic différentiel avec le trouble schizophréniforme, où les symptômes sont présents plus d'un mois mais moins de six mois et où il n'y a pas d'altération du fonctionnement. Dans le trouble psychotique bref, les symptômes durent au moins un jour et moins d'un mois. La CIM-10 [26] a une définition assez proche du DSM-IV-TR. Elle donne également un poids diagnostique particulier aux idées délirantes « culturellement inadéquates ou invraisemblables » et aux symptômes de premier rang de Schneider tels qu'écho, vol ou divulgation de la pensée ; idées délirantes de contrôle ou d'influence ; hallucinations commentant le comportement du patient. Les critères de durée diffèrent entre la CIM-10 et le DSM-IV-TR.

À la différence du DSM-IV-TR, qui exige une période symptomatique de six mois, la CIM-10 ne demande qu'un mois de présence des symptômes ; si les symptômes durent moins d'un mois, il est possible de porter selon la CIM-10 un diagnostic de trouble psychotique aigu d'allure schizophrénique. La CIM-10 n'exige pas spécifiquement un dysfonctionnement social et professionnel (contrairement au critère B du DSM-IV). Les deux classifications comportent à peu près les mêmes formes de schizophrénie : paranoïde, hébéphrénique (CIM-10) – appelée désorganisée dans le DSM-IV-TR –, catatonique, indifférenciée, résiduelle. La schizophrénie simple, décrite par Bleuler, existe dans la CIM-10 mais pas dans le DSM-IV-TR.

On a reproché au DSM-III et au DSM-III-R d'accorder aux symptômes positifs une importance excessive dans le critère A. Rappelons que le concept de symptômes positifs et négatifs a été formulé notamment par Tim Crow [8], qui distinguait un « syndrome de type I », équivalent à une schizophrénie aiguë, caractérisé par des symptômes positifs (idées délirantes, hallucinations, troubles du cours de la pensée), réversible, associé à des modifications de la transmission dopaminergique, et un « syndrome de type II », caractérisé par des symptômes négatifs (émoussement affectif et pauvreté du discours), lié à un affaiblissement intellectuel, à une évolution déficitaire potentiellement irréversible et à des anomalies anatomiques cérébrales. Sous l'influence de Nancy Andreasen, le DSM-IV a accordé un peu plus de place aux symptômes négatifs. Le DSM-IV a introduit dans le critère A5 la mention des symptômes négatifs, qui n'apparaissaient pas en tant que tels dans le DSM-III ni dans le DSM-III-R. Le DSM-IV a notamment introduit deux symptômes négatifs spécifiques : la perte de volonté, ou perte de motivation et de désir (en anglais *avolition*), et la pauvreté du discours (en anglais *alogia*).

Débats et perspectives

Quelle sont les perspectives pour le concept de schizophrénie, un siècle après la description classique de Bleuler ? Certaines questions sont constantes. Le mot schizophrénie est habituellement utilisé au singulier, mais il désigne vraisemblablement un groupe hétérogène, regroupant des maladies d'étiologies diverses. Les frontières nosographiques de la schizophrénie avec les troubles schizo-affectifs et bipolaires sont floues. Le concept a une certaine validité apparente quand on considère un grand nombre de patients, mais l'application du diagnostic à un individu donné est souvent longtemps incertaine. Un obstacle persistant est l'ignorance de l'étiologie exacte des schizophrénies et une définition précise du concept est donc impossible. L'hétérogénéité des patients souffrant de schizophrénie est un facteur limitant pour les recherches biologiques. Certains ont proposé d'abandonner le concept de schizophrénie pour revenir à l'entité plus homogène qu'est l'hébéphrénie [38]. Ceci signifierait un retour à la cinquième édition du traité de Kraepelin. Comme cela a été discuté, la démence précoce désignait seulement l'hébéphrénie dans la cinquième édition, puis l'ensemble des schizophrénies dans la sixième édition.

La préparation du DSM-5 relance le débat. Le DSM-5 devrait être présenté en 2013 et l'on ne connaît actuellement que des propositions de révision, qui sont affichées sur le site du DSM-5 (www.dsm5.org). Au début du processus de préparation, plusieurs auteurs ont proposé un démantèlement de la classification des psychoses, c'est-à-dire une remise en cause de notre nosographie fondée sur les deux grandes entités décrites par Kraepelin. En effet, les troubles schizophréniques et les troubles bipolaires se chevauchent partiellement au

plan génétique et leur traitement médicamenteux fait en partie appel aux mêmes produits. Plusieurs arguments ont été avancés pour remplacer les catégories diagnostiques par des dimensions.

Ainsi, si l'on postule que la schizophrénie est une maladie résultant de l'interaction de nombreux gènes, il devrait exister des phénotypes mineurs dans la population, c'est-à-dire des personnes ayant un score léger sur une dimension psychotique. Comme l'hypertension, la psychose pourrait être conçue comme l'extrémité d'un continuum. Une autre dimension, l'altération de la cognition, ne fait pas actuellement partie des critères diagnostiques de la schizophrénie, alors qu'elle participe aux fondements de la maladie et conditionne le pronostic. Certains ont proposé une grande catégorie « psychose », au sein de laquelle les entités diagnostiques seraient remplacées par des dimensions symptomatiques (telles que symptômes positifs, symptômes négatifs, dépression, manie, déclin cognitif, altération du fonctionnement).

Les propositions faites actuellement pour le DSM-5 semblent reconnaître l'utilité de maintenir la dichotomie trouble bipolaire/schizophrénie. Il est cependant proposé d'abandonner les formes classiques de schizophrénie (paranoïde, catatonique, etc.) et de les remplacer par une cotation sur plusieurs dimensions. Les propositions actuelles pour le DSM-5 maintiennent des différences avec la CIM-10, par exemple en maintenant le critère de durée de six mois (critère C de la schizophrénie dans le DSM) ainsi que le dysfonctionnement social et professionnel (critère B). Dans le critère A, les symptômes « schneidériens » ne seraient plus traités comme pathognomoniques et suffisants.

Peut-on imaginer une nosographie sans schizophrénie ? Probablement pas, pour l'instant. On peut certes changer le nom du concept. Certains voudraient se débarrasser du terme de schizophrénie, qui a acquis une connotation négative comme auparavant le terme de démence précoce. C'est en effet un diagnostic que l'on évoque avec gêne devant les patients et leurs familles. L'Association japonaise de psychiatrie a ainsi renommé en 2002 la schizophrénie [30]. L'ancien terme (*Seishin Bunretsu Byo* – littéralement maladie de la scission de l'esprit, ou *mind-split-disease* en anglais) avait une connotation d'incurabilité, alors que le nouveau terme (*Togo Shitcho Sho* – trouble de l'intégration) renverrait à un modèle stress/vulnérabilité et facilite la communication du psychiatre avec son patient.

Références

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 3rd edition, Washington DC, APA, 1980, 494 pages.
2. American Psychiatric Association. DSM-IV-TR. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. 4e édition, texte révisé (Washington DC, 2000). Traduction française par J.-D. Guelfi et al., Paris, Masson, 2003, 1120 pages.
3. Berrios GE, Luque R, Villagrán JM. Schizophrenia : a conceptual history. Inter Jour Psych Psychol Ther, 2003, *3* : 111-140.
4. Bleuler E. Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien. Leipzig und Wien, F. Deuticke, 1911, 420 pages.
5. Bleuler E. Textbook of Psychiatry. Authorized English Edition by AA Brill, New York, The Macmillan Company, 1924, 635 pages.
6. Boyle M. Schizophrenia. A scientific delusion ? 2nd edition. New York, Taylor and Francis, 2002, 362 pages.
7. Bräunig P. Karl Ludwig Kahlbaum, MD 1828-1899. Am J Psychiatry, 1999, *156* : 989.
8. Crow TJ. Molecular pathology of schizophrenia : more than one disease process ? Br Med J, 1980, *280* : 66-68.
9. Fusar-Poli P, Politi P. Paul Eugen Bleuler and the birth of schizophrenia (1908). Am J Psychiatry, 2008, *165* : 11.
10. Garrabé J. Histoire de la schizophrénie. Paris, Seghers, 1992, 325 pages.
11. Glasner S, Solomon P. The schizophrenias. *In* : Solomon P, Vernon D Patch. Handbook of Psychiatry. Eds. Los Altos CA, Lange, 1974 : 169-191.
12. Gottesman II, McGuffin P, Farmer AE. Clinical genetics as clues to the "real" genetics of schizophrenia. Schizophr Bull, 1987, *13* : 23-47.
13. Haustgen T, Sinzelle J. Emil Kraepelin (1856-1926)-III. Les grandes entités cliniques. Ann Med Psychol, 2010, *168* : 792-795.
14. Hecker E. Die Hebephrenie. Ein Beitrag zur klinischen Psychiatrie. Arch Pathol Anat Physiol Klin, 1871, *52* : 394-429.
15. Hoch P, Polatin P. Pseudoneurotic forms of schizophrenia. Psychiatric Quarterly, 1949, *23* : 248-276.
16. Huber G. Das Pneumoencephalogramm am Beginn schizophrener Erkrankungen. Arch Psychiatr Nervenkr Z Gesamte Neurol Psychiatr, 1955, *193* : 406-426.
17. Jacobi W, Winkler H. Encephalographische Studien an chronisch Schizophrenen. Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten, 1927, *81* : 299-332.
18. Kasanin J. The acute schizoaffective psychoses. Am J Psychiatry, 1933, *13* : 97-126.
19. Kety SS, Rosenthal D, Wender P, Schulsinger F. The types and prevalence of mental illness in the biological and adoptive families of adopted schizophrenics. J Psychiatr Res, 1968, *1* : 345-362.
20. Kraepelin E. Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte, Sechste, vollständig umgearbeitete Auflage, 2 Bde. Leipzig, JA Barth, 1899.

21. Kraepelin E. Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärtzte, Siebente Auflage. 2 Bde. Leipzig, JA Barth, 1903-1904, 1370 pages.
22. Kraepelin E. Lebenserinnerungen. Berlin, Springer Verlag, 1983, 290 pages.
23. Leonhard K. Aufteilung der endogenen Psychosen, 4. verbesserte Auflage. Berlin, Akademie-Verlag, 1968, 415 pages.
24. Menninger K. Sheer verbal mickey mouse. Int J Psychiatry, 1969, *7* : 415.
25. Morel BA. Traité des maladies mentales. Paris, Masson, 1860, 866 pages.
26. Organisation mondiale de la santé. Classification internationale des maladies, dixième révision, chapitre V : Troubles mentaux et troubles du comportement. Descriptions cliniques et directives pour le diagnostic. Traduction de l'anglais coordonnée par CB Pull. OMS Genève. Paris, Masson, 1993, 305 pages.
27. Pick A. Über primäre chronische Demenz (so. *dementia praecox*) im jugendlichen Alter. Prager medizinische Wochenschrift, 1891, *16* : 312-315.
28. Quétel C. Histoire de la folie de l'antiquité à nos jours. Paris, Tallandier, 2009, 620 pages.
29. Rosen C, Grossman LS et al. Diagnostic and prognostic significance of Schneiderian first-rank symptoms : a 20-year longitudinal study of schizophrenia and bipolar disorder. Compr Psychiatry, 2011, *52* : 126-131.
30. Sato M. Renaming schizophrenia : a Japanese perspective. World Psychiatry, 2006, *5* : 53-55.
31. Schneider K. Klinische Psychopathologie. 11. unveränderte Auflage. Stuttgart, Georg Thieme, 1976, 173 pages.
32. Schott H, Tölle R. Geschichte der Psychiatrie, München, CH Beck, 2006, 688 pages.
33. Shorter E. A historical dictionary of psychiatry. New York, Oxford University Press, 2005, 338 pages.
34. Smulevich AB. Sluggish Schizophrenia in the modern classification of mental illness. Schizophr Bull, 1989, *15* : 533-539.
35. Southard EE. On the topographical distribution of cortex lesions and anomalies in dementia praecox, with some account of their functional significance. Am J Insanity, 1915, *71* : 603-671.
36. Spitzer RL, Gibbon M, Skodol AE et al, Eds. DSM-IV-TR casebook : a learning companion to the Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fourth Edition, text revision pp. 526-532. Arlington VA, American Psychiatric Publishing inc., 2002, 576 pages.
37. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, "Just the Facts" What we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. Schizophr Res, 2008, *102* : 1-18.
38. Taylor MA, Shorter E, Vaidya NA, Fink M. The failure of the schizophrenia concept and the argument for its replacement by hebephrenia : applying the medical model for disease recognition. Acta Psychiatr Scand, 2010, *122* : 173-183.
39. Zornberg GL. Elmer E. Southard, MD 1876-1920. Am J Psychiatry, 1999, *156* : 1263.

2

Vers un démembrement du concept de schizophrénie[1]

. . . .

J. van Os

En principe, un diagnostic en psychiatrie devrait réunir l'ensemble des critères suivants : premièrement, le *construct*[2] diagnostique d'une maladie doit avoir un lien avec un phénotype existant et mesurable dans la nature ; deuxièmement, ce *construct* est théoriquement valide s'il combine des spécificités étiologiques, symptomatologiques, pronostiques et thérapeutiques le distinguant des autres troubles [52] ; troisièmement, le *construct* diagnostique doit être utile ; quatrièmement, il doit être acceptable par ceux qui vont être amenés à en porter le label. Comme l'ont judicieusement fait remarquer certains auteurs, ces quatre éléments ne s'appliquent pas au *construct* diagnostique de schizophrénie ni, par conséquent, aux autres catégories diagnostiques de troubles psychotiques [6, 8, 32, 67].

Ce chapitre a pour but de déterminer dans quelle mesure la situation exposée ci-dessus a évolué, et quelles pourraient en être les conséquences pour les nouvelles versions des deux principaux systèmes de classification des maladies mentales : la cinquième édition du *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* (DSM-5) et la onzième version de la *Classification internationale des maladies* (CIM-11). Pour cela, nous avons conduit une recherche bibliographique portant sur les diagnostics des troubles psychotiques et plus particulièrement sur le diagnostic catégoriel de schizophrénie. Nous nous sommes centrés sur la réalité de l'existence d'un phénotype naturel de schizophrénie, la validité du *construct* diagnostique, son utilité et son acceptabilité.

État actuel du diagnostic

Les délires et les hallucinations de la psychose ne sont pas très difficiles à identifier. En revanche, la classification des états psychotiques demeure un défi majeur. La psychose n'est pas l'apanage de la schizophrénie, puisqu'elle peut se rencontrer dans toute une série de catégories diagnostiques répertoriées dans le tableau 2-I. La distinction entre ces différentes catégories de troubles psychotiques repose sur des critères de durée et de dysfonctionnement, la prise de substance associée, l'étrangeté des délires et la présence de symptômes dépressifs ou maniaques. Il est toutefois assez peu probable que les différents diagnostics présentés dans le tableau 2-I constituent des entités nosologiques distinctes [39]. En effet, il a été observé un chevauchement des vulnérabilités génétiques, non seulement entre les différentes catégories diagnostiques des troubles psychotiques [33], mais également entre celles-ci et le trouble bipolaire [11, 16, 38]. Ceci suggère l'existence d'une large vulnérabilité génétique pouvant s'exprimer par différentes catégories diagnostiques.

Au sein de cet ensemble de troubles psychotiques, le terme « schizophrénie » s'applique à un syndrome caractérisé par une durée plus longue, par la présence de délires étranges, de symptômes négatifs et de symptômes affectifs modérés (psychose non affective). Les

1. Traduction de l'article original « Salience syndrome replaces schizophrenia in DSM-5 and ICD-11 : psychiatry's evidence-based entry into the 21st century » de Jim van Os, paru dans Acta Psychiatrica Scandinavica n° 120, 2009, pages 363-372 ; traduit avec l'autorisation de John Wiley and Sons. Traduction de Marine Mondino.

2. Le terme anglais *construct* a été conservé dans la version française de ce chapitre.

TABLEAU 2-I – Principales catégories diagnostiques du trouble psychotique dans le DSM-IV, basées sur les principes actuels du diagnostic, prenant en compte la durée, le dysfonctionnement, la prise de substance associée, l'étrangeté des délires, la présence de symptômes dépressifs ou maniaques, la présence de troubles somatiques et autres critères.

Troubles psychotiques non affectifs
- Schizophrénie
- Trouble schizo-affectif
- Trouble schizophréniforme
- Trouble délirant
- Trouble psychotique bref
- Trouble psychotique non spécifié

Psychoses affectives
- Trouble bipolaire avec symptômes psychotiques
- Trouble dépressif majeur avec symptômes psychotiques

Trouble psychotique induit par la prise de substance
- Trouble induit par l'alcool
- Trouble induit par une autre substance

Trouble psychotique dû à une affection médicale générale

patients présentant un trouble psychotique avec peu de symptômes négatifs, mais dont l'état psychotique est précédé de symptômes affectifs anciens (dépression et manie), sont généralement diagnostiqués comme souffrant d'une dépression psychotique ou d'un trouble bipolaire (psychose affective).

Actuellement, deux grands systèmes de classification sont utilisés pour établir le diagnostic de schizophrénie : il s'agit de la quatrième édition du *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* (DSM-IV) et de la dixième version de la classification internationale des maladies (CIM-10). Il est toutefois clair que les groupes de travail préparant les prochaines éditions du DSM et de la CIM (DSM-5 et CIM-11, attendues pour 2013) devront apporter des solutions à plusieurs problèmes diagnostiques. Premièrement, combien de troubles devront être supprimés parmi les catégories actuelles du tableau 2-I, et (comment) une catégorie spécifique de « schizophrénie » devra-t-elle être définie parmi celles-ci ? Deuxièmement, le diagnostic de schizophrénie fait-il référence à une maladie catégorielle (comme la maladie de Huntington, qu'on a ou qu'on n'a pas), ou s'agit-il d'un concept continu ou dimensionnel (comme l'hypertension diagnostiquée lorsque la pression artérielle dépasse certaines limites régulièrement redéfinies) ? Enfin, le terme du XIXe siècle « schizophrénie », qui renvoie à un état d'« esprit scindé », est-il encore approprié pour diagnostiquer les patients au XXIe siècle ?

LA SCHIZOPHRÉNIE : UN PHÉNOTYPE NATUREL ?

D'après les différentes définitions présentes dans le DSM, la CIM, la RDC (*Research diagnostic criteria*) ou dans d'autres systèmes de classification, la schizophrénie et les troubles apparentés combinent un ensemble de symptômes positifs, négatifs, cognitifs, dépressifs et maniaques dans une situation de besoin de prise en charge [34, 42].

Cependant, ces symptômes, qui caractérisent les patients psychotiques rencontrés dans les centres de soins, sont également répandus dans la population générale. Par exemple, d'après une méta-analyse récente, les taux de prévalence et d'incidence des expériences psychotiques positives seraient autour de 8 % et 3 % respectivement, soit dix et cent fois plus que ceux des troubles psychotiques [63]. Des données similaires ont été rapportées pour les symptômes et les expériences se rapportant au spectre bipolaire [3].

Des expériences psychotiques infracliniques sont généralement présentes chez les adolescents ou chez les jeunes adultes. Elles sont transitoires dans la grande majorité des cas [15, 25]. Ces expressions atténuées seraient la manifestation comportementale transitoire d'une vulnérabilité à la schizophrénie et aux troubles apparentés, de la même manière qu'une pression artérielle élevée reflète une plus grande vulnérabilité aux maladies cardiovasculaires, et ceci de façon dose-dépendante [36]. Ces expériences infracliniques sont caractérisées par une certaine continuité épidémiologique, psychopathologique, longitudinale, familiale et étiologique avec la schizophrénie et les troubles apparentés [63]. Elles comportent également une certaine continuité syndromique avec certains *constructs* diagnostiques et notamment avec la schizophrénie. Par exemple, les expériences délirantes infracliniques décrites dans la population générale sont fortement associées aux expériences hallucinatoires infracliniques et, de la même manière, les expériences négatives infracliniques sont associées aux symptômes dépressifs et à l'émoussement affectif [62].

Ainsi, il existerait une continuité entre les expériences psychotiques positives et négatives infracliniques de la population générale et les dimensions positives et négatives du syndrome de la schizophrénie observées dans les centres de soins. Cependant, les expériences psychotiques positives et négatives apparaissent moins souvent de manière concomitante dans la population générale que dans le trouble clinique, et ceci est dû au phénomène de « concentration de la morbidité » ou biais de Berkson [41]. Ce phénomène peut être décrit de la manière suivante : si les symptômes négatifs et positifs contribuent tous les deux, et chacun de manière indépendante, au risque de voir apparaître un besoin de soins et de recevoir un traitement, les patients diagnostiqués et traités présenteront toujours davantage de comorbidité (Figure 2-1). Ce même phénomène de comorbidité accrue se retrouve avec les symptômes maniaques et dépressifs dans le trouble bipolaire [50].

Quelles en sont les conséquences pour le diagnostic ? Tout d'abord, les troubles psychotiques semblent flous dans la mesure où leurs frontières avec la normalité ne sont pas clairement définies. Il existerait une représentation naturelle dimensionnelle des troubles psychotiques allant de l'expression infraclinique au trouble psychotique. Deuxièmement, lorsqu'un « premier épisode » psychotique est diagnostiqué, il pourrait être plus correct de l'envisager comme une évolution rare et avec une comorbidité anormale des différentes dimensions infracliniques de la psychose, d'autant plus que cette évolution est transitoire dans la grande majorité des cas [63, 15]. Troisièmement, comme les expériences psychotiques sont fréquentes, leur valeur diagnostique doit être faible en comparaison avec la rareté du trouble schizophrénique. Par exemple, dans la population générale, la probabilité d'avoir un trouble psychotique, compte tenu de la présence d'une expérience psychotique, n'est pas très élevée, autour de 0,25 [26] ; de même, la probabilité de développer un trouble psychotique sur une période de suivi de deux ans, compte tenu de la présence d'une expérience psychotique, est d'environ 0,08 [25]. Même si la durée du suivi est prolongée à plus de quinze ans, la probabilité de développer un trouble psychotique ne dépasse pas 25 % [49]. Par conséquent, comprendre le diagnostic du trouble psychotique revient, en partie, à comprendre comment naît le *besoin de prise en charge* dans un contexte d'expériences psychotiques positives infracliniques s'exprimant, avec une fréquence variable, par une détresse, des préoccupations et des troubles du comportement [48]. Par exemple, certains facteurs de risques environnementaux seraient à l'origine de la persistance dans le temps des expériences psychotiques chez les jeunes, augmentant ainsi le risque d'apparition de troubles cliniques et de nécessité de prise en charge [20].

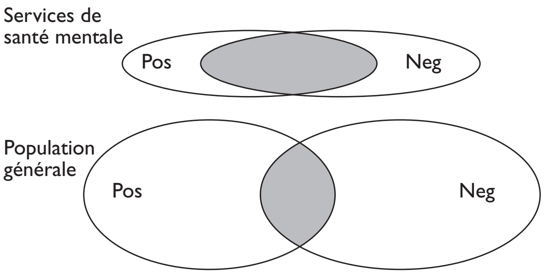


FIGURE 2-1. – Biais de Berkson ou de comorbidité : phénomène qui se caractérise par le fait qu'il existe, chez les patients suivis dans les services de santé mentale, un taux de comorbidité plus élevé entre les différentes dimensions composant le trouble psychotique, en comparaison avec la population générale. Ce phénomène résulte du fait que chaque dimension contribue de façon indépendante au risque de développer un besoin de soins et de recevoir un traitement, ce qui conduit à une « concentration » des comorbidités dans les services de santé mentale. Pos : dimension symptomatique positive ; Neg : dimension symptomatique négative.

SCHIZOPHRÉNIE ET AUTRES TROUBLES PSYCHOTIQUES : VALIDITÉ ?

Validité : où chercher ?

D'après une récente étude finlandaise, la prévalence vie-entière des troubles psychotiques serait de 3,5 %, ces derniers étant divisés en douze catégories diagnostiques différentes [46]. Cette prévalence estimée est beaucoup plus importante que celle suggérée par l'ensemble des études antérieures. Nous pouvons alors nous demander si la distinction diagnostique entre les douze catégories est valide ou s'il s'agit

simplement d'un découpage arbitraire au sein des symptômes positifs, négatifs, maniaques, dépressifs et de dépendance à une substance observés dans la population générale.

Si les catégories diagnostiques ne sont pas valides, il se pourrait que les différentes catégories diagnostiques du DSM et de la CIM aient créé une cécité scientifique vis-à-vis de la vraie prévalence des troubles psychotiques, entravant ainsi le progrès scientifique dans les champs de l'étiologie, du traitement et du pronostic. Comme nous l'avons précédemment mentionné [8, 32, 64], il n'existe aucune preuve consistante de la spécificité – en termes de symptomatologie, d'étiologie, de traitement et de pronostic – des différentes catégories diagnostiques telles que la schizophrénie, le trouble bipolaire, le trouble psychotique bref, le trouble schizophréniforme, le trouble psychotique induit par une substance, le trouble psychotique non spécifié, le trouble délirant et la dépression psychotique. Une erreur classique consiste à soutenir que les différences entre ces catégories ont une pertinence diagnostique. Par exemple, les symptômes de premier rang peuvent être plus fréquents dans la schizophrénie que dans le trouble bipolaire, mais leur valeur diagnostique est trop faible pour avoir un intérêt diagnostique. Ceci peut être confirmé par un *ratio de probabilité diagnostique* (LR, *diagnostic likelihood ratio*, reflétant la probabilité que le critère soit un vrai positif plutôt qu'un faux négatif) inférieur à deux [47], un LR de dix étant habituellement considéré comme la preuve d'un intérêt diagnostique [54]. De même, les patients schizophrènes présentent davantage de troubles cognitifs et des symptômes négatifs plus marqués que les patients bipolaires. Cependant, ces différences ne présentent pas d'intérêt diagnostique [17, 24, 35, 60].

Étant donné le peu de pouvoir diagnostique des symptômes positifs et cognitifs, les auteurs se sont intéressés aux symptômes négatifs [13]. Chez les patients porteurs de schizophrénie, les symptômes négatifs sont caractérisés par une pauvreté du discours, un émoussement affectif ainsi qu'un intérêt amoindri pour les rapports sociaux (indifférence sociale). Dans la mesure où ces symptômes ne sont pas la conséquence des symptômes positifs, des symptômes affectifs, des déficits cognitifs, de la iatrogénie, de la stigmatisation, de l'exclusion sociale, de la privation environnementale ou autre, ni d'autres facteurs liés à la maladie (symptômes négatifs secondaires), ils peuvent constituer des symptômes négatifs primaires témoins de l'expression d'une entité pathologique au sein du syndrome de la schizophrénie (le syndrome déficitaire) [14].

Il existe un bon rationnel pour s'intéresser à la valeur diagnostique des symptômes négatifs, étant donné que : 1) la dimension négative est associée aux altérations neurocognitives, contrairement aux symptômes positifs et aux dimensions affectives de la psychopathologie [19] ; 2) les symptômes positifs et négatifs semblent suivre des décours temporels indépendants [21]. Cependant, bien qu'elle présente un intérêt théorique, l'hypothèse des symptômes négatifs primaires ne permet pas à l'heure actuelle de faire progresser le diagnostic. En effet, afin de diagnostiquer l'aspect primaire des symptômes négatifs il serait, par définition, nécessaire d'écarter les causes secondaires [51], mais la distinction valable et fiable entre symptômes négatifs primaires et secondaires est difficile à établir [23]. En outre, cette distinction primaire/secondaire peut être conceptuellement incomplète dans la mesure où une interaction entre les facteurs secondaires et primaires est probable, même si elle reste encore à élucider [57, 66]. Par exemple, les patients génétiquement prédisposés à l'indifférence sociale comme symptôme négatif primaire peuvent très probablement être également à risque de développer un comportement d'indifférence après la prise de traitements antagonistes des récepteurs dopaminergiques D2. Enfin, peu d'études se sont intéressées au caractère iatrogène des symptômes négatifs primaires. La première étude randomisée s'intéressant aux symptômes négatifs non moteurs induits par les antipsychotiques (comme l'indifférence, l'apathie, l'avolition) n'a été publiée que récemment. Cette étude montre que, chez le sujet sain, la prise unique d'un traitement antipsychotique peut induire des symptômes négatifs non moteurs proéminents [4]. Ces résultats ne sont pas surprenants, puisque les antipsychotiques ont longtemps été décrits comme agissant en créant l'indifférence, corrigeant ainsi la « saillance aberrante » [30]. Par conséquent, davantage de preuves doivent être apportées afin de déterminer comment les symptômes négatifs et l'hypothèse d'un syndrome déficitaire pourraient actuellement contribuer au diagnostic en tant que critère valide de distinction.

En réalité, les recherches actuelles suggèrent que, parmi tous les domaines psychopathologiques, les symptômes maniaques ont le plus haut niveau de spécificité et le plus grand intérêt diagnostique [60, 43].

Validité : spécificité ?

Aux niveaux symptomatologique, étiologique, thérapeutique et pronostique, les points de divergence entre les différentes catégories diagnostiques de troubles psychotiques sont rares. Il existe cependant des différences majeures, même si elles ne vont pas toujours dans le même sens. Par exemple, Cardno et al. [11] ont montré que, bien qu'il existe une susceptibilité génétique commune entre schizophrénie et trouble bipolaire, le risque environnemental lié au fait de grandir dans un environnement urbain était spécifique de la schizophrénie [43]. Si l'on applique ces résultats au diagnostic, cela signifie que certains facteurs étiologiques vont dans le sens d'un « regroupement » entre les catégories diagnostiques tandis que d'autres facteurs favorisent une « séparation ».

Il existe un phénomène similaire dans le domaine de la cognition. D'après une méta-analyse récente, les patients porteurs de schizophrénie et leurs apparentés de premier degré présentent des déficits neurocognitifs. Les altérations cognitives des patients schizophrènes ne sont pas qualitativement différentes de celles observées chez les patients bipolaires. Cependant, les apparentés de patients bipolaires ne présentent que des altérations cognitives mineures, contrairement aux apparentés de patients schizophrènes [5, 35]. Par ailleurs, les altérations cognitives neuro-développementales précédant le début de la schizophrénie ne sont pas décelables chez les patients bipolaires [10]. Par conséquent, les données cognitives tendent également à suggérer à la fois un « regroupement » et une « séparation ».

De plus, les divergences en termes de validité peuvent survenir dans différents domaines. Par exemple, le trouble psychotique bref et le trouble schizophrénique sont très différents en termes de pronostic (séparation), alors qu'au niveau génétique et au niveau de la réponse thérapeutique ces deux troubles ne divergent pas (regroupement). Enfin, un seul et même concept peut avoir des valeurs diagnostiques divergentes. Par exemple, le noyau du syndrome de la schizophrénie caractérisé par des symptômes de premier rang n'est pas associé à des déficits cognitifs et ne permet pas de prédire l'évolution de la maladie. Néanmoins, ce syndrome possède une forte héritabilité [12].

En conclusion, les catégories diagnostiques actuelles des maladies psychotiques ne répondent pas aux critères classiques de validation, notamment en termes de spécificité [52]. Bien qu'il existe des différences globales entre les catégories diagnostiques et que certaines pourraient être spécifiques, elles ne sont pas cohérentes. Les catégories diagnostiques seraient en réalité des ensembles très flous s'entremêlant les uns avec les autres, de la même façon que les symptômes qui forment ces catégories sont vagues et ne peuvent pas être clairement délimités dans la mesure où ils sont en continuité avec le fonctionnement mental normal. Le défi majeur du DSM-5 et de la CIM-11 sera de faire la preuve de l'existence d'une spécificité, comme la spécificité relative des symptômes maniaques et des déficits développementaux, entre la schizophrénie et le trouble bipolaire [45], et, en même temps, de prendre en considération le fait que cette spécificité ne se retrouve pas dans de nombreux autres domaines de validation.

Schizophrénie et autres troubles psychotiques : utilité ?

Même si les concepts diagnostiques du DSM, de la CIM et de la RDC ne semblent pas valides pour la schizophrénie, ils peuvent néanmoins être utiles « en raison des informations sur l'évolution de la maladie, la réponse au traitement et l'étiologie qu'ils transmettent », comme le suggèrent Kandell et Jablensky [32]. Ces concepts peuvent également être utiles dans le sens où il peut être essentiel pour les patients et leurs familles d'apprendre que leurs difficultés sont reconnues comme étant une maladie authentique avec une possibilité de traitement. Cependant, ces hypothèses peuvent être remises en cause. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, les données vont dans le sens d'un phénotype naturel dimensionnel de la psychose avec différentes répartitions des symptômes positifs, négatifs, désorganisation, dépression, manie et symptômes cognitifs, ces symptômes étant distribués sur un continuum allant de l'état mental « normal » au trouble psychotique. Dans cette approche dimensionnelle, les symptômes sont très peu spécifiques en comparaison avec l'approche traditionnelle catégorielle, ou du moins pas assez spécifiques pour avoir une valeur diagnostique, bien qu'il ait été montré que des changements dans les différentes dimensions psychopathologiques au cours du traitement influençaient de façon indépendante et différentielle l'évolution de la maladie [61].

De plus en plus d'études suggèrent que, chez les patients présentant des troubles psychotiques, lorsque les représentations dimensionnelles (c'est-à-dire l'évaluation selon des axes continus des symptômes positifs, négatifs, de la désorganisation, de la dépression, de la manie et des symptômes cognitifs) et les représentations catégorielles de la psychose (c'est-à-dire le regroupement en catégories comme la schizophrénie, le trouble bipolaire, le trouble schizo-affectif, le trouble schizophréniforme, etc.) sont comparées en fonction de la quantité d'informations qu'elles apportent sur l'étiologie, le besoin de traitement et l'évolution du trouble, la *combinaison* des deux types de représentations (catégorielles et dimensionnelles) semble primer sur l'utilisation d'un seul type [1, 18, 58, 59]. En d'autres termes, exprimer simultanément les symptômes des patients de manière dimensionnelle et non plus uniquement de manière catégorielle pourrait être plus utile sur le plan clinique.

Schizophrénie : acceptabilité ?

Il semble nécessaire de préciser que la discussion de renommer la schizophrénie n'est pas seulement une tentative de changer la stigmatisation sociale en changeant le nom. Il s'agit plutôt d'une tentative de changer la stigmatisation *iatrogène* qui découle de l'utilisation d'une terminologie trompeuse, mystifiante et en définitive porteuse de stigmatisation. Le terme « schizophrénie » est susceptible d'induire, en lui-même, une stigmatisation, car il se réfère, de manière trompeuse et prêtant à confusion, à une « maladie » caractérisée par « un cerveau divisé » à laquelle la population ne peut pas s'identifier. Ceci est différent de la dépression, par exemple, où chaque personne sait qu'elle consiste en un état émotionnel négatif dont elle peut elle-même faire l'expérience dans une moindre mesure. Cependant, le terme très mystifiant de schizophrénie, qui date du XIXe siècle, ne correspond à aucune expérience humaine connue et, de ce fait, est à même d'entraîner peur et exclusion.

De plus, le terme grec sophistiqué, et quelque part dénué de sens, insinue que la schizophrénie est une « entité » réelle, c'est-à-dire une « maladie du cerveau » qui existe en tant que telle dans la Nature. Or, ceci est faux dans la mesure où la schizophrénie fait référence à un syndrome constitué de dimensions symptomatiques qui, pour des raisons inconnues, se regroupent en différentes combinaisons chez certaines personnes, et impliquent la contribution de différents facteurs de risque, des modes d'évolution très différents ainsi que des réponses aux traitements différentes. Il n'existe pas de preuve qui puisse nous aider à décider dans quelle mesure la schizophrénie, par exemple, reflète une ou plusieurs maladies sous-jacentes ou encore aucune. Néanmoins, la façon dont les professionnels de la santé mentale utilisent le diagnostic médical de la schizophrénie en pratique clinique et dans la communication conduit inévitablement à lui donner sens et à la faire devenir une « entité » réelle. Comme l'a souligné Brockington [8], ce type de pseudo-validation comportementale et de réification psychiatrique d'un concept inexistant peut ridiculiser la psychiatrie et entraver le progrès scientifique.

Enfin, bien que non valides, les catégories diagnostiques paraissent tout de même fiables en routine clinique. Les recherches tendent à suggérer que ce n'est pas le cas des catégories hybrides comme le trouble schizo-affectif [40]. De même, la concordance interjuges est moins élevée lorsque l'on compare des cliniciens travaillant sur des sites différents avec des cliniciens travaillant sur le même site [31].

Par quoi le changement de nom de la schizophrénie est-il guidé ?

L'expérience japonaise

Les critiques au sujet du diagnostic de schizophrénie peuvent être contournées en utilisant l'argument qu'il s'agit simplement d'un syndrome (c'est-à-dire l'association de plusieurs caractéristiques cliniquement reconnaissables qui apparaissent souvent conjointement et pour lesquelles un ou plusieurs troubles spécifiques peuvent être identifiés comme la cause sous-jacente), avec le même statut que l'« hydropisie » par exemple dans la médecine du XIXe siècle [37].

Cependant, le problème décrit précédemment est que la façon dont les professionnels de la santé mentale communiquent et utilisent ce terme conduit inévitablement à lui donner une identité médicale avec une pseudo-validation comportementale. Toutefois, si

la schizophrénie est un syndrome, l'appeler ainsi rappellerait aux professionnels et, par conséquent, au reste du monde, les limites des connaissances scientifiques sur le sujet. Pour la même raison, lui donner un terme descriptif plus modeste, par exemple sur le modèle du « syndrome métabolique » en médecine interne, réduirait le risque de pseudo-validation. En réalité, les recherches montrent que les cliniciens sont de plus en plus réticents à utiliser le terme « schizophrénie » [2].

Au Japon, le nom de la schizophrénie a été changé en 2002 à la demande des familles de patients, dans le but de réduire la stigmatisation et de passer de la traditionnelle *dementia praecox* kraepelinienne à un modèle moderne de vulnérabilité au stress. Des recherches ultérieures ont permis de montrer que ce changement entraînait une intégration du nouveau nom dans 78 % des cas et que la proportion de patients informés de leur diagnostic doublait en passant de 37 à 70 % [55]. De plus, 86 % des psychiatres trouvaient le nouveau terme plus adapté pour informer le patient de son diagnostic et pour expliquer la conception moderne de ce trouble [55].

Lien entre psychose et état mental normal

Il peut être soutenu que la probabilité pour qu'une nouvelle dénomination de la schizophrénie induise une stigmatisation serait inversement proportionnelle à la capacité qu'aurait la population générale à la transposer à son propre fonctionnement mental et à ses propres expériences.

Il existe une théorie scientifique valide qui tente de relier les altérations biologiques aux expériences rapportées par les patients [30]. Cette théorie est basée sur le fait que le système dopaminergique décharge en réponse à une récompense nouvelle dans l'environnement, et que cette dopamine ainsi libérée entraîne un brusque changement attentionnel et comportemental à l'égard de la récompense – attribuant ainsi une « saillance motivationnelle » au stimulus [7, 56].

En s'appuyant sur des études récentes d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle [28, 53], il a été suggéré [30] qu'une décharge aberrante du système dopaminergique pourrait entraîner l'attribution aberrante de la saillance motivationnelle à certains objets, personnes ou actions [44]. Le patient ferait alors un effort pour interpréter ces expériences aberrantes et construirait une explication à peu près plausible (selon lui) afin de comprendre ce phénomène. Ainsi, la combinaison d'une dysrégulation dopaminergique *bottom-up* et de l'attribution aberrante de saillance à un stimulus, le tout couplé à un schéma cognitif *top-down* qui tente de donner un sens à ces expériences, pourrait conduire au développement de symptômes psychotiques [29]. Les altérations de l'état affectif (dépression ou manie), ainsi que certains modes de pensée, comme la tendance à « sauter aux conclusions », peuvent se combiner avec ce dysfonctionnement dopaminergique *bottom-up* et augmenter le risque de développer des délires [22]. Cette théorie de « saillance » pourrait s'avérer utile dans la discussion autour de la reconceptualisation de la schizophrénie et des autres troubles psychotiques.

UN SYNDROME DE SAILLANCE[1]

Un grand nombre de personnes souffrant d'un déficit de régulation du glucose présentent également d'autres facteurs de risques cardiovasculaires, ces derniers ayant tendance à survenir conjointement. Ce trouble est appelé « syndrome métabolique ». Bien que la pathogenèse du syndrome métabolique et de chacune de ses composantes dimensionnelles ne soit pas complètement connue, l'obésité et la résistance à l'insuline sont maintenant reconnues comme étant des facteurs importants. Si l'une des composantes dimensionnelles du syndrome métabolique atteint un certain seuil, la prise en charge clinique de cette composante peut être nécessaire. Par exemple, si la pression artérielle augmente, l'individu peut avoir besoin d'un traitement pour l'hypertension. De même, l'expression d'une ou plusieurs composantes du syndrome métabolique avec une intensité élevée augmente le risque de développer une maladie coronarienne, un diabète ou d'autres troubles.

De façon similaire au syndrome métabolique, un grand nombre de personnes avec des expériences psychotiques positives présentent également des altérations dans d'autres dimensions psychopathologiques, comme la manie, la désorganisation ou des déficits de traitement de l'information. Ce phénomène peut être appelé « syndrome de saillance », reflétant la large

1. Note du traducteur : le terme anglais *salience* a été traduit par saillance.

nature syndromique de ce qui est appelé aujourd'hui « schizophrénie » et autres troubles psychotiques [27].

Si les valeurs des composantes dimensionnelles du syndrome de saillance dépassent un certain seuil, une prise en charge peut être nécessaire. En prenant en compte les dimensions psychopathologiques prédominantes et les éléments ayant la meilleure spécificité diagnostique, la psychopathologie dimensionnelle du syndrome de saillance peut être représentée de manière catégorielle et divisée en syndrome de saillance *avec expression affective* (prédominance de manie et dépression), syndrome de saillance *avec expression développementale* (prédominance de déficits cognitifs développementaux et de symptômes négatifs), syndrome de saillance *non spécifié* (Figure 2-2). Les deux premières sous-catégories du syndrome de saillance (*affective* et *développementale*) sont basées sur l'existence d'une spécificité, alors que la catégorie *non spécifiée* reflète l'insuffisance des connaissances.

Discussion

À première vue, le terme « saillance » peut sembler obscur. Cependant, une analyse plus détaillée permet de montrer en quoi il convient.

Comme nous l'avons mentionné précédemment, le terme « schizophrénie » induit une stigmatisation, car il désigne de manière confuse et mystifiante une maladie caractérisée par un « esprit-divisé », un état psychologique auquel la population ne peut s'identifier. Si la schizophrénie avait été nommée « syndrome de distorsion de la réalité » ou « syndrome de dysrégulation de l'intégration », le sens des mots aurait très certainement été clair pour le grand public, mais ces termes auraient paradoxalement eu de fortes chances d'induire une stigmatisation. En effet, les individus ne peuvent pas s'identifier à ces fonctions psychologiques universelles de « réalité » ou « d'intégration ». Comment les

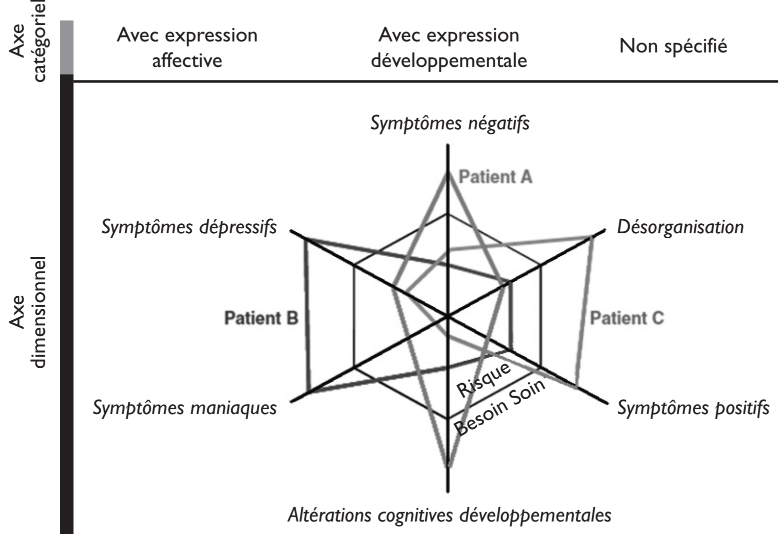


FIGURE 2-2. – Syndrome de saillance (SDS). Le SDS est formé de six dimensions ayant tendance à survenir conjointement, le long desquelles les sujets peuvent passer du risque de transition à la nécessité de prise en charge s'ils dépassent le seuil pour une ou plusieurs dimensions, ce qui conduit à une sous-catégorisation : avec expression affective, avec expression développementale et non spécifié. Patient A : SDS typique avec expression développementale ; patient B : SDS typique avec expression affective ; patient C : SDS non spécifié. Notons que les positions des sous-catégories et des dimensions les unes par rapport aux autres sont arbitraires. (Adapté avec l'aimable permission du British Journal of Psychiatry : A salience Dysregulation Syndrome. Jim van Os, 2009, *194* :101-103 [65].)

individus réagiraient-ils s'ils étaient amenés à discuter avec une personne qui ne peut pas « voir la réalité » ou qui ne peut pas « intégrer » ?

En d'autres termes, le degré de rapidité et de facilité de reconnaissance de la maladie n'est peut-être pas le plus important pour le nouveau mot de la schizophrénie. Il faudrait plutôt : 1) que le nouveau mot soit capable d'informer le grand public sur les expériences considérées comme psychotiques, en se basant sur : 2) un modèle scientifique valide ; et 3) un aspect de l'expérience psychologique à laquelle tout le monde peut se référer.

En réalité, ceci ne va pas être facile et ne va pas se résoudre uniquement avec l'emploi d'un nouveau mot. La saillance renvoie à la façon dont les stimuli externes et internes peuvent capter l'attention et dont ce phénomène, s'il est non désiré, peut entraîner des expériences déroutantes qui conduisent à la recherche d'une explication, qui sera alors reconnue comme délirante [30]. La description de ce processus cognitif requiert de nombreux efforts, mais ne constitue pas un message impossible à faire passer.

Par conséquent, la question n'est pas de savoir si un nouveau concept du trouble psychotique est immédiatement clair ou non dans la population générale, mais plutôt si ce nouveau concept peut être reconnu par la population comme étant lié à un aspect universel du processus mental. La saillance, et par conséquent le syndrome de saillance, pourrait être un moyen pour enseigner au grand public ce que sont les expériences que nous qualifions de « psychotiques ».

Références

1. Allardyce J, McCreadie RG, Morrison G, van Os J. Do symptom dimensions or categorical Diagnoses best discriminate between known risk factors for psychosis ? Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol, 2007, *42* : 429-437.
2. Allardyce J, Morrison G, van Os J et al. Schizophrenia is not disappearing in south-west Scotland. Br J Psychiatry, 2000, *177* : 38-41.
3. Angst J. The bipolar spectrum. Br J Psychiatry, 2007, *190* : 189-191.
4. Artaloytia JF, Arango C, Lahti A et al. Negative signs and symptoms secondary to antipsychotics : a double-blind, randomized trial of a single dose of placebo, haloperidol, and risperidone in healthy volunteers. Am J Psychiatry, 2006, *163* : 488-493.
5. Arts B, Jabben N, Krabbendam L, van Os J. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. Psychol Med, 2008, *38* : 771-785.
6. Bentall R. Madness explained. Psychosis and human nature. London, Penguin Books, 2004.
7. Berridge KC, Robinson TE. Parsing reward. Trends Neurosci, 2003, *26* : 507-513.
8. Brockington I. Schizophrenia : yesterday's concept. European Psychiatry, 1992, *7* : 203-207.
9. Brockington IF, Roper A, Copas J et al. Schizophrenia, bipolar disorder and depression. A discriminant analysis, using lifetime psychopathology ratings. Br J Psychiatry, 1991, *159* : 485-494.
10. Cannon M, Caspi A, Moffitt TE et al. Evidence for earlychildhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder : results from a longitudinal birth cohort. Arch Gen Psychiatry, 2002, *59* : 449-456.
11. Cardno AG, Rijsdijk FV, Sham PC et al. A twin study of genetic relationships between psychotic symptoms. Am J Psychiatry, 2002, *159* : 539-545.
12. Cardno AG, Sham PC, Farmer AE et al. Heritability of Schneider's first-rank symptoms. Br J Psychiatry, 2002, *180* : 35-38.
13. Carpenter WT Jr, Arango C, Buchanan RW, Kirkpatrick B. Deficit psychopathology and a paradigm shift in schizophrenia research. Biol Psychiatry, 1999, *46* : 352-360.
14. Carpenter WT Jr, Heinrichs DW, Wagman AM. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia : the concept. Am J Psychiatry, 1988, *145* : 578-583.
15. Cougnard A, Marcelis M, Myin-Germeys I et al. Does normal developmental expression of psychosis combine with environmental risk to cause persistence of psychosis ? A psychosis proneness-persistence model. Psychol Med, 2007, *37* : 513-527.
16. Craddock N, Owen MJ. Rethinking psychosis : the disadvantages of a dichotomous classification now outweigh the advantages. World Psychiatry, 2007, *6* : 84-91.
17. Cuesta MJ, Peralta V, Zarzuela A. Empirical validation of competing definitions of schizophrenia : a poly-diagnostic study of cognitive impairment in non-affective psychosis. Schizophr Res, 2007, *95* : 39-47.
18. Dikeos DG, Wickham H, McDonald C et al. Distribution of symptom dimensions across Kraepelinian divisions. Br J Psychiatry, 2006, *189* : 346-353.
19. Dominguez M, Viechtbauer W, Simons CJ et al. Are psychotic psychopathology and neurocognition orthogonal ? A systematic review of their associations. Psychol Bull, 2009, *135* : 157-171.
20. Dominguez M, Wichers M, Lieb R et al. Evidence that onset of clinical psychosis is the outcome of progressively more persistent subclinical psychotic experiences : an 8-year cohort study. Schizophr Bull, DOI : 10.1093/schbul/sbp022.
21. Eaton WW, Thara R, Federman B et al. Structure and course of positive and negative symptoms in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry, 1995, *52* : 127-134.

22. FINE C, GARDNER M, CRAIGIE J, Gold I. Hopping, skipping or jumping to conclusions ? Clarifying the role of the JTC bias in delusions. Cogn Neuropsychiatry, 2007, *12* : 46-77.
23. FLAUM M, ANDREASEN N. The reliability of distinguishing primary versus secondary negative symptoms. Compr Psychiatry, 1995, *36* : 421-427.
24. GOLD JM. Is cognitive impairment in schizophrenia ready for diagnostic prime time ? World Psychiatry, 2008, *7* : 32-33.
25. HANSSEN M, BAK M, BIJL R et al. The incidence and outcome of subclinical psychotic experiences in the general population. Br J Clin Psychol, 2005, *44* : 181-191.
26. HANSSEN MS, BIJL RV, VOLLEBERGH W, VAN OS J. Self-reported psychotic experiences in the general population : a valid screening tool for DSM-III-R psychotic disorders ? Acta Psychiatr Scand, 2003, *107* : 369-377.
27. JABLENSKY A. Subtyping schizophrenia : implications for genetic research. Mol Psychiatry, 2006, *11* : 815-836.
28. JENSEN J, WILLEIT M, ZIPURSKY RB et al. The formation of abnormal associations in schizophrenia : neural and behavioral evidence. Neuropsychopharmacology, 2008, *33* : 473-479.
29. KAPUR S. How antipsychotics become anti-psychotic – from dopamine to salience to psychosis. Trends Pharmacol Sci, 2004, *25* : 402-406.
30. KAPUR S. Psychosis as a state of aberrant salience : a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. Am J Psychiatry, 2003, *160* : 13-23.
31. KELLER MB, KLEIN DN, HIRSCHFELD RM et al. Results of the DSM-IV mood disorders field trial. Am J Psychiatry, 1995, *152* : 843-849.
32. KENDELL R, JABLENSKY A. Distinguishing between the validity and utility of psychiatric diagnoses. Am J Psychiatry, 2003, *160* : 4-12.
33. KENDLER KS, MCGUIRE M, GRUENBERG AM et al. The Roscommon Family Study. II. The risk of nonschizophrenic nonaffective psychoses in relatives. Arch Gen Psychiatry, 1993, *50* : 645-652.
34. KITAMURA T, OKAZAKI Y, FUJINAWA A et al. Symptoms of psychoses. A factor-analytic study. Br J Psychiatry, 1995, *166* : 236-240.
35. KRABBENDAM L, ARTS B, VAN OS J, ALEMAN A. Cognitive functioning in patients with schizophrenia and bipolar disorder : A quantitative review. Schizophr Res, 2005, *80* : 137-149.
36. LATASTER T, MYIN-GERMEYS I, DEROM C et al. Evidence that self-reported psychotic experiences represent the transitory developmental expression of genetic liability to psychosis in the general population. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, DOI : 10.1002/ajmg.b.30933.
37. LEFF J. Book review : madness explained. Psychosis and human nature. Br J Psychiatry, 2004, *184* : 374-375.
38. LICHTENSTEIN P, YIP BH, BJORK C et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families : a population-based study. Lancet, 2009, *373* : 234-239.
39. LINSCOTT RJ, ALLARDYCE J, VAN OS J. Seeking verisimilitude in a class : A systematic review of evidence that the criteria clinical symptoms of schizophrenia are taxonic. Schizophr Bull, DOI : 10.1093/schbul/sbn181.
40. MAJ M, PIROZZI R, FORMICOLA AM et al. Reliability and validity of the DSM-IV diagnostic category of schizoaffective disorder : preliminary data. J Affect Disord, 2000, *57* : 95-98.
41. MARIC N, MYIN-GERMEYS I, DELESPAUL P et al. Is our concept of schizophreniainfluenced by Berkson's bias ? Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol, 2004, *39* : 600-605.
42. MCGORRY PD, BELL RC, DUDGEON PL, JACKSON HJ. The dimensional structure of first episode psychosis : an exploratory factor analysis. Psychol Med, 1998, *28* : 935-947.
43. MORTENSEN PB, PEDERSEN CB, MELBYE M et al. Individual and familial risk factors for bipolar affective disorders in Denmark. Arch Gen Psychiatry, 2003, *60* : 1209-1215.
44. MURRAY GK, CORLETT PR, CLARK L et al. Substantia nigra /ventral tegmental reward prediction error disruption in psychosis. Mol Psychiatry, 2008, *13* : 267-276.
45. MURRAY RM, SHAM P, VAN OS J et al. A developmental model for similarities and dissimilarities between schizophrenia and bipolar disorder. Schizophr Res, 2004, *71* : 405-416.
46. PERALA J, SUVISAARI J, SAARNI SI et al. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. Arch Gen Psychiatry, 2007, *64* : 19-28.
47. PERALTA V, CUESTA MJ. Diagnostic significance of Schneider's first-rank symptoms in schizophrenia. Comparative study between schizophrenic and non-schizophrenic psychotic disorders. Br J Psychiatry, 1999, *174* : 243-248.
48. PETERS ER, JOSEPH SA, GARETY PA. Measurement of delusional ideation in the normal population : introducing the PDI (Peters et al. Delusions Inventory). Schizophr Bull, 1999, *25* : 553-576.
49. POULTON R, CASPI A, MOFFITT TE et al. Children's self-reported psychotic symptoms and adult schizophreniform disorder : A 15-year longitudinal study. Arch Gen Psychiatry, 2000, *57* : 1053-1058.
50. REGEER E, KRABBENDAM L, De GRAAF R et al. Berkson's bias and the mood dimensions of bipolar disorder. Int J Methods Psychiatr Res, 2009, *18* : 279-86.
51. REMINGTON G, CHONG SA, KAPUR S. Distinguishing change in primary and secondary negative symptoms. Am J Psychiatry, 1999, *156* : 974-975.
52. ROBINS E, GUZE SB. Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness : its applications to schizophrenia. Am J Psychiatry, 1970, *126* : 983-987.
53. ROISER JP, STEPHAN KE, DEN OUDEN HE et al. Do patients with schizophrenia exhibit aberrant salience ? Psychol Med, 2009, *39* : 199-209.
54. SACKETT DL, RICHARDSON WS, ROSENBERG W, HAYNES RB. Evidence-based medicine. New York, Churchill Livingstone, 1997.
55. SATO M. Renaming schizophrenia : a Japanese perspective. World Psychiatry, 2006, *5* : 53-55.
56. SCHULTZ W. Multiple dopamine functions at different time courses. Annu Rev Neurosci, 2007, *30* : 259-288.

57. TARRIER N. Negative symptoms in schizophrenia : comments from a clinical psychology perspective. Schizophr Bull, 2006, *32* : 231-233.
58. VAN OS J, FAHY TA, JONES P et al. Psychopathological syndromes in the functional psychoses : associations with course and outcome. Psychol Med, 1996, *26* : 161-176.
59. VAN OS J, GILVARRY C, Bale R et al. A comparison of the utility of dimensional and categorical representations of psychosis. UK700 Group. Psychol Med, 1999, *29* : 595-606.
60. VAN OS J, GILVARRY C, BALE R et al. Diagnostic value of the DSM and ICD categories of psychosis : An evidence-based approach. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol, 2000, *35* : 305-311.
61. VAN OS J, GILVARRY C, BALE R et al. To what extent does symptomatic improvement result in better outcome in psychotic illness ? Psychol Med, 1999, *29* : 1183-1195.
62. VAN OS J, HANSSEN M, BIJL R-V, RAVELLI A. Straus (1969) revisited : A psychosis continuum in the general population ? Schizophr Res, 2000, *45* : 11-20.
63. VAN OS J, LINSCOTT RJ, MYIN-GERMEYS I et al. A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum : evidence for a psychosis proneness- persistence-impairment model of psychotic disorder. Psychol Med, 2009, *39* : 179-195.
64. VAN OS J, VERDOUX H. Diagnosis and classification of schizophrenia : Categories versus dimensions, distributions versus disease. *In* : Murray RM, Jones PB, Susser E, van Os J, Cannon M. The epidemiology of schizophrenia. Cambridge, Cambridge University Press, 2003 : 364-411.
65. VAN OS J. A salience dysregulation syndrome. Br J Psychiatry, 2009, *194* : 101-103.
66. VAN OS J. Commentary on « A default analysis for schizophrenia research ». Schizophr Bull, 2000, *26* : 163-165.
67. VAN PRAAG HM. About the impossible concept of schizophrenia. Compr Psychiatry, 1976, *17* : 481-497.

3

Concepts nosologiques voisins des schizophrénies

....

J.M. Vanelle, M. Volkaert et A. Sauvaget

« La schizophrénie est une forme de délire chronique caractérisée par une désorganisation progressive de la vie psychique et notamment de la personne qui perd ses liens avec son Monde réel et une organisation d'un monde autistique qui a tendance à se fermer de plus en plus. Cette définition comme les limites conceptuelles qu'elle trace sont précisément celles que l'histoire même des idées depuis cent ans a successivement et logiquement poursuivi : le problème de la démence précoce (Kraepelin), le problème de la délimitation à l'égard de la paranoïa et des paraphrénies (Kraepelin et Bleuler), le problème des différences structurales entre schizophrénie et névrose (Freud et l'école anglo-saxone). Nous verrons qu'un chapitre nouveau s'ouvre enfin à nous à propos du diagnostic des schizophrénies dans leurs relations avec ces formes de schizophrénies aiguës que sont les psychoses délirantes aiguës. » *Les problèmes cliniques des schizophrénies*, H. Ey, 1958 [11].

Quelle pertinence et quel intérêt cela présente aujourd'hui de porter un autre diagnostic que celui de schizophrénie face à un tableau de psychose chronique de l'adulte ?

En effet, l'action des psychotropes, le brassage des populations – à l'origine de phénotypes moins typiques – et la place grandissante de la classification nord-américaine – où la notion de dissociation, jugée peu fiable d'un cotateur à l'autre a été relayée par le primat des symptômes positifs et négatifs – ont accru la place des schizophrénies et des troubles de l'humeur. L'extension de la notion de délire congruent ou non à l'humeur s'est également faite aux dépens des délires chroniques réduits aux troubles délirants persistants du DSM-IV-TR ou de l'ICD 10.

Certains troubles de la personnalité comme la personnalité sensitive ont disparu des classifications. Elle constituait comme la personnalité paranoïaque le terreau sur lequel de simples idées délirantes pouvaient éclore ou a contrario tout un système délirant se développer. Que l'on songe à ce qui oppose sur le plan pronostique et thérapeutique le processus pathologique en cause dans le développement « compréhensible » (au sens jaspérien du mot) d'un délire sensitif de relation à la mutation schizophrénique où le délire paranoïde est marqué du sceau de la discordance.

En pédopsychiatrie, la complexité et la diversité évolutive des tableaux symptomatiques ont abouti à l'individualisation de pathologies infantiles dont il importe de s'interroger sur le devenir à l'âge adulte.

Au-delà de l'intérêt historique (non négligeable) des diverses entités qui vont être ici décrites, nous privilégierons leur possible légitimité clinique sur des critères évolutifs et thérapeutiques.

Enjeux historiques concernant les psychoses

Les psychiatres français et allemands avaient jugé pertinent d'isoler depuis le début du XXe siècle les psychoses affectives (ou périodiques) et les délires chroniques du groupe des schizophrénies (au sens bleulérien du terme), car selon Kraepelin « la structure interne de la vie psychique y est nettement moins affectée » [11]. Cet auteur individualise alors, entre le délire paranoïde

schizophrénique et la paranoïa, les paraphrénies, groupe hétérogène qui sera démembré par les auteurs français en référence surtout au mécanisme prévalent du délire plutôt qu'en fonction de sa thématique.

Dans leurs formes les plus caractéristiques, ces pathologies décrites avant l'ère thérapeutique répondaient à des caractéristiques cliniques, évolutives, de terrain et d'âge de survenue, susceptibles de les différencier.

Aucun âge limite n'est désormais donné pour poser le diagnostic de schizophrénie : le DSM-III proposait 45 ans et sa version révisée a renoncé à ce critère pour individualiser des formes tardives (*late-onset schizophrenia*) au-delà de 45 ans, voire depuis 2000 très tardives (ou *very late-onset schizophrenia*) au-delà de 60 ans [17].

Dans ce contexte, de nos jours le diagnostic de délire chronique risque de devenir aussi rare qu'anachronique.

Cependant, la systématisation kraepelinienne rend difficilement compte d'au moins deux types de situations cliniques :

– des tableaux symptomatiques associant manifestations thymiques et schizophréniques faisant envisager le diagnostic d'états schizo-affectifs ;

– des états délirants chroniques survenant à la maturité hors du champ des schizophrénies et des paranoïas.

Les états schizo-affectifs

Particularités cliniques

Le nom de Kasanin reste attaché à cette entité pour avoir décrit *the acute schizo-affective psychoses*, apparentée en fait à la bouffée délirante aiguë en raison de son acuité symptomatique où s'associaient symptômes schizophréniques et thymiques et d'un pronostic favorable à type de restauration *ad integrum*.

Les définitions actuelles reprennent cette notion de « troubles périodiques, dans lesquels des symptômes affectifs et des symptômes schizophréniques sont conjointement présents au premier plan de la symptomatologie, *au cours du même épisode,* typiquement de façon simultanée, ailleurs séparés par des intervalles de tout au plus quelques jours » [27]. Outre cet aspect synchronique, sont soulignées les particularités diachroniques : « les épisodes schizo-affectifs récurrents, en particulier les épisodes schizo-affectifs de type maniaque, évoluent habituellement vers une guérison complète et ne s'accompagnent que rarement d'un état déficitaire » [27]. Le DSM-IV-TR se centre davantage sur la présence simultanée des manifestations délirantes (critères A de schizophrénie) et de critères d'épisode thymique selon un rapport de durée conséquente des seconds par rapport aux premiers.

Force est de constater que dans l'ICD-10 comme dans le DSM-IV-TR le diagnostic des états schizo-affectifs est répertorié avec celui des schizophrénies. Malgré un codage distinctif, ce regroupement les apparenterait davantage aux schizophrénies qu'aux troubles de l'humeur, comme le voulait la dénomination initiale de schizophrénie dysthymique.

Stabilité du diagnostic

Dans leur étude sur le devenir diagnostique de 396 patients, Angst et Preisig [1] constatent vingt-cinq ans plus tard une bonne stabilité diagnostique des états schizo-affectifs (en ajustant principalement le diagnostic de schizo-affectif sur le caractère incongruent à l'humeur des symptômes psychotiques) :

– parmi les 209 unipolaires, 137 le demeurent, 50 sont devenus bipolaires, 18 schizo-affectifs de type dépressif et 4 schizo-affectifs de type maniaque ;

– parmi les 71 bipolaires, 56 le restent, et 15 sont taxés de schizo-affectifs de type bipolaire ;

– parmi les 37 schizo-affectifs de type dépressif, 31 le demeurent et 6 deviennent des schizo-affectifs de type maniaque ;

– les 89 schizo-affectifs de type maniaque le demeurent.

Dans une synthèse récente, Kane [19] souligne une bonne stabilité diagnostique, comme les travaux de spécialiste de l'entité comme Marneros [24] le montrent. En revanche, la fidélité intercotateurs est faible pour le trouble schizo-affectif, la plupart des schizo-affectifs étant en fait diagnostiqués schizophrènes [19].

Aspects évolutifs

La seule différence constatée par Angst et Preisig [1] entre les sujets atteints d'un trouble schizo-affectif et les patients atteints de trouble de l'humeur est la plus grande fréquence d'épisodes justifiant une hospitalisation.

L'analyse de données plus récentes [14] est en faveur d'une adaptation sociale meilleure chez les patients schizo-affectifs que chez les schizophrènes, mais sans rémission complète.

L'étude de Jager et al. [18] oriente vers une originalité clinique de l'état schizo-affectif, toujours diagnostiqué sur un groupe de patients réévalués quinze ans plus tard, avec un pronostic les rapprochant plus de celui des troubles de l'humeur que des schizophrénies.

Il n'en demeure pas moins difficile de plaider pour une entité clinique à part entière. En effet, les études cliniques, neurobiologiques, cognitives et génétiques sur des malades diagnostiqués schizo-affectifs fournissent des résultats intermédiaires entre ceux des patients schizophrènes et ceux des patients bipolaires [2, 14]. L'existence de tableaux mixtes schizo-affectifs complexifie encore davantage le repérage clinique : ils s'observeraient autant dans les deux sexes et plus précocement dans le cours évolutif des schizo-affectifs que des bipolaires [24].

Mesures thérapeutiques

Comme le rappelle Vieta [35], les données disponibles sont surtout celles issues des essais incluant des patients schizophrènes, dont certains ont un trouble schizo-affectif.

En première intention le choix se porte sur un antipsychotique de deuxième génération, compte tenu de leurs propriétés thymorégulatrices associées pour la majorité d'entre eux. L'adjonction d'un thymorégulateur est également possible. Dans les décompensations dépressives « atypiques », l'usage d'un antidépresseur doit se faire sous couverture thymorégulatrice ou/et antipsychotique. L'étude de Ciapparelli et al. a montré une efficacité supérieure de la clozapine dans une population de patients schizo-affectifs comparée à celle de sujets schizophrènes, tous deux résistants [7].

Les formes cliniques de schizophrénie liées au remaniement thérapeutique : formes pseudo-psychopathique, pseudo-paranoïaque

En 1955, H. Ey évoque les formes périodiques, cycliques ou épisodiques de schizophrénie [11] comme l'avait déjà souligné Bleuler lors de sa description initiale. Ces aspects cycliques, indéniables, contribuent à jeter le trouble dans l'esprit du clinicien, puisque cet aspect évolutif est un des plus caractéristiques ou prétendus tels des psychoses périodiques.

P. Peron-Magnan et l'école denikerienne [29] ont souligné à leur tour la fragmentation de l'évolution schizophrénique chronique sous l'influence des neuroleptiques, à type de poussées processuelles sur fond de déficit.

Les remaniements liés à la thérapeutique antipsychotique ne sont plus guère décrits dans les manuels alors qu'ils continuent à être observés « sur le terrain » : formes pseudo-psychopathique, pseudo-paranoïaque, de même que certaines « paraphrénisations » du délire paranoïde [29].

Place des délires chroniques

Ils sont isolés du groupe des schizophrénies sur trois critères distinctifs principaux :

– leur survenue vers la quarantaine ;
– l'absence de syndrome dissociatif ;
– l'absence d'évolution déficitaire.

Sur ce trépied, le système délirant s'organise à partir d'un mécanisme prévalent :

– les *délires paranoïaques*, purement interprétatifs ;
– les *délires imaginatifs* de Dupré et Logre, qui « se confondent » avec une des formes de paraphrénie – celle confabulante – de Kraepelin, où prédomine le mécanisme imaginatif à l'origine de délires très luxuriants ;
– la *psychose hallucinatoire chronique* (PHC), individualisée en 1911 par G. Ballet sur sa richesse hallucinatoire et complétée d'un syndrome de grand automatisme mental sous l'influence de Clérambault.

En fait, la nosographie a évolué au début du XX[e] siècle selon deux voies différentes :

– en Allemagne, Kraepelin a d'abord opposé au sein des psychoses chroniques la paranoïa à la démence précoce (= schizophrénie à partir de Bleuler), pour introduire à partir de 1912 le groupe des paraphrénies regroupant tous les états délirants chroniques, à l'exclusion des deux premiers. Dans les années 1920, Kraepelin finit par renoncer à ce groupe des paraphrénies que les auteurs français s'approprient en partie !
– en France, trois grandes entités sont distinguées : les délires interprétatifs ou paranoïas avec le délire en réseau de Sérieux et Capgras et les délires passionnels en secteur, les délires imaginatifs, assimilables à la paraphrénie confabulante et la PHC, qui elle est une entité purement française.

LA PSYCHOSE HALLUCINATOIRE CHRONIQUE

Particularités cliniques

En 1984, Pull et Pichot ont proposé des critères diagnostiques pour la psychose hallucinatoire chronique [30]. Classiquement, l'analyse sémiologique retient le polymorphisme hallucinatoire à prédominance auditive, olfactive et cénesthésique. Les malades, des femmes le plus souvent, s'estiment victimes d'une machinerie diabolique, dissimulée dans les murs de leur domicile, qui les insulte, diffuse de mauvaises odeurs et leur fait subir des relations sexuelles à distance. Un triple automatisme mental complète ce tableau.

Le terrain de survenue est volontiers une femme, en période préménopausique, vivant dans une certaine solitude et précarité. La personnalité est pathologique, sans profil univoque.

Dans la seule étude récente disponible [9,10], les auteurs observent chez 38 patientes atteintes de PHC d'âge moyen 47,1 ± 13,1 comparées à deux groupes de patientes schizophrènes (l'un de même âge que les patientes PHC et l'autre de 30,3 ± 5,6) :

– un niveau significativement plus élevé d'hallucinations, notamment tactiles, olfactives et gustatives, même après appariement avec l'âge ;

– un score global à la *Scale for the assessment of negative symptoms* (SANS) significativement beaucoup plus bas pour les PHC que pour les schizophrènes ;

– l'absence de trouble du cours de la pensée en concordance avec les critères d'inclusion.

Aspects évolutifs

Avant l'ère thérapeutique, l'évolution était chronique, souvent émaillée d'effondrements dépressifs avec geste suicidaire ou de fugues avec nomadisme pour échapper aux persécuteurs.

Dans l'étude déjà mentionnée [10], l'amélioration significative de 28 à 65 du score à la GAF (*General assessment of functionin*g) sous traitement chez les patientes atteintes de PHC témoigne d'un meilleur pronostic car chez les patientes schizophrènes il ne progresse que de 22 à 44.

L'absence de déclin cognitif ou de handicap est soulignée, ou s'avère moindre comparé aux personnes atteintes de schizophrénie [10].

Aspects thérapeutiques

La bonne réponse aux antipsychotiques de première génération, l'halopéridol en particulier, a été rapportée depuis leur découverte. L'hospitalisation permet classiquement une certaine mise à distance du délire. Le traitement conduit souvent à un enkystement du délire avec critique partielle [3, 9]. Une observance insuffisante peut justifier le recours aux formes d'action prolongée.

L'absence de reconnaissance de ce diagnostic au niveau international rend illusoire le recueil de données sur l'efficacité des antipsychotiques de deuxième génération, même si leurs propriétés thymorégulatrices plaident en faveur de leur utilisation, notamment en raison des épisodes dépressifs souvent associés [3].

LES PARAPHRÉNIES

Ce sont des délires rares, qui pourraient constituer une modalité évolutive de certaines schizophrénies, voire même de psychoses périodiques. On parle alors de « paraphrénisation » après dix à vingt ans d'évolution de la psychose princeps. Certains auteurs ont ainsi décrit des paraphrénies post-schizophréniques ou post-psychose maniaco-dépressive [32].

Le diagnostic différentiel peut concerner les fabulations plus ou moins délirantes observées dans certaines démences frontotemporales ou la syphilis tertiaire. L'atteinte cognitive, les données d'imagerie et l'examen neurologique sont en général contributifs [34].

Particularités cliniques

Ravindran et Munro [31] ont proposé en 1999 des critères diagnostiques permettant de les distinguer de la schizophrénie. La littérature internationale comprend quelques observations isolées, considérées par les auteurs comme suffisamment paradigmatiques pour être publiées et relancer le débat [8, 28, 32]. Elles plaident, en effet, pour le bien-fondé de l'entité paraphrénie et conduisent les auteurs à en défendre l'individualisation.

Les diverses formes individualisées à partir du groupe des paraphrénies de Kraepelin partagent :

– un délire riche, de caractère très imaginatif et avec manque de cohérence ;

– une participation thymique fréquente à type d'exaltation de l'humeur où le délire paraît plus parlé

que vécu, pouvant faire discuter le diagnostic de manie délirante ;

– une bonne adaptation à la réalité compatible avec une adaptation sociale longtemps préservée à côté du système délirant, qui fait parler de bipolarisation de la vie psychique ou de vie en double secteur ;

– une absence d'efficacité des antipsychotiques sur l'activité délirante, son action se limitant à réduire la participation thymique.

Formes cliniques

La forme imaginative ou délire imaginatif de Dupré (ou encore paraphrénie confabulante de Kraepelin). Les mécanismes sont imaginatifs et fabulatoires avec des fabulations rétrospectives et des illusions de souvenir.

La thématique est mégalomaniaque avec idées de filiation extraordinaire, tel ce malade qui venait périodiquement de sa Normandie natale pour prendre possession du château de Versailles puisqu'il était le Roi Soleil.

Un terrain prémorbide frustre associant tendance mythomaniaque et débilité légère peut conduire à une mythomanie délirante qui fait le lit du délire imaginatif.

La forme expansive se confond avec une manie délirante à thèmes mégalomaniaques luxuriants.

La forme fantastique (ou paraphrénie fantastique de Kraepelin) se caractérise par un mécanisme mixte prévalent associant imagination et hallucinations. On assiste à une « production luxuriante d'idées délirantes absolument extravagantes, incohérentes, changeantes », selon Kraepelin lui-même. La thématique emprunte volontiers aux grands mythes de l'humanité, à grand renfort de dieux et de déesses.

Stabilité du diagnostic

En 1921, Mayer-Gross [31] a repris les patients étiquetés paraphrènes par Kraepelin. Vingt-huit cas sur les 78 initiaux gardaient le même diagnostic, tandis que 32 étaient redéfinis comme cas de démence précoce. Le diagnostic de paraphrénie possède donc une certaine stabilité, même si elle est relative [31].

Mesures thérapeutiques

Ces patients sont souvent assimilés aux schizophrènes paranoïdes, y compris pour leur réponse satisfaisante aux antipsychotiques.

En fait, les antipsychotiques semblent sans effet sur les formes imaginatives et fantastiques, et souvent mal tolérés. L'objectif se limite à tenter de réduire la part thymique d'exaltation de ces malades et à préserver leur adaptation.

Les paranoïas

Selon la définition magistrale de Kraepelin, « il s'agit du développement insidieux, déterminé par des causes internes et selon une évolution continue, d'un système délirant durable, inébranlable qui va de pair avec la conservation absolue de la clarté et de l'ordre dans la pensée, le vouloir et l'action. »

Parmi les délires passionnels, l'érotomanie ou conviction délirante d'être aimé a été individualisée par G. de Clérambault : elle est exceptionnellement rencontrée, contrairement aux idées érotomaniaques observées plutôt dans la schizophrénie.

Sous l'action efficace des antipsychotiques, certaines schizophrénies paranoïdes peuvent présenter des aménagements pseudo-paranoïaques sur un terrain prémorbide raisonneur et psychorigide.

Le devenir des pathologies graves du développement de l'enfant

Historique et classifications : psychose infantile ou trouble envahissant du développement ?

Depuis les années quatre-vingt et la référence prépondérante aux classifications internationales, la notion de psychose infantile a progressivement laissé la place à celle de troubles envahissants du développement (TED). Mais, ces deux entités ne se recoupent que partiellement.

La schizophrénie de l'enfant est exclue des troubles envahissants du développement ; à l'inverse, les troubles autistiques qui étaient exclus des psychoses infantiles appartiennent désormais au spectre des TED.

Par cette évolution nosologique, la prévalence des TED a été multipliée par 10 et se situerait autour de 1 % [15]. Une étude récente sur plus de 55 000 enfants retrouve même un taux de 2,6 % des TED dans la population des 7-12 ans ! [20].

Les troubles envahissants du développement sont un ensemble de « troubles caractérisés par des altérations qualitatives des interactions sociales réciproques et des modalités de communication, ainsi que par un répertoire d'intérêts et d'activités restreint, stéréotypé et répétitif. Ces anomalies qualitatives constituent une caractéristique envahissante du fonctionnement du sujet, en toutes situations. »

Ils comprennent dans la CIM-10 : l'autisme infantile, l'autisme atypique, l'hyperactivité associée à un retard mental et à des mouvements stéréotypés, le syndrome d'Asperger, le syndrome de Rett, ainsi que des formes moins bien caractérisées mais répondant à la définition générale (autre TED et TED sans précision).

Dans un article récent, des pédopsychiatres français plaident pour le maintien des notions de psychoses infantiles déficitaires et de dysharmonies psychotiques, seules capables de rendre compte des formes cliniques de psychoses précoces qui ne s'intègrent ni dans le champ de l'autisme ni dans celui de la schizophrénie infantile [6].

Devenir à l'âge adulte des troubles envahissants du développement

Une évolution déficitaire des TED a longtemps prévalu. À partir de la seconde moitié du XX[e] siècle, quelques études portant spécifiquement sur le devenir des troubles envahissants du développement ont mis en cause cette idée reçue [23, 26].

Au sein des TED, seules les études sur le devenir de l'autisme infantile retrouvent une grande stabilité de ce diagnostic à l'âge adulte [4, 25, 34].

Selon les études sur l'ensemble des TED, 12 à 30 % des patients ayant un TED ont une évolution favorable, c'est-à-dire qu'ils ne présentent plus les critères diagnostiques de TED à l'âge adulte.

Si l'on considère le diagnostic posé à l'âge adulte, plus de la moitié des patients ne présentent plus de trouble ou alors un trouble de la personnalité sans déficit mental. Dans près d'un quart des cas, ce trouble de la personnalité est associé à une déficience intellectuelle. Pour le quart restant, les deux tiers des patients présentent un tableau de psychose déficitaire, et un tiers un tableau de psychose chronique de type schizophrénique [23].

Les facteurs évolutifs retrouvés sont multiples et non consensuels. Les comorbidités organiques, l'absence de langage après cinq ans, le sexe féminin, la profondeur du retard intellectuel, la précocité d'apparition des troubles, l'intensité des symptômes autistiques et un environnement familial péjoratif participent à un pronostic défavorable. Le sexe féminin, les comorbidités organiques et l'absence de langage après cinq ans semblent les facteurs les plus clairement péjoratifs. À l'inverse, l'existence de symptômes névrotiques, la prise en charge précoce et un environnement familial et social satisfaisant semblent plutôt de bon pronostic.

L'adolescence est parfois un cap décisif. De manière caricaturale, elle peut être le moment d'une décompensation délirante et une entrée dans la schizophrénie, ou à l'inverse l'occasion d'une « névrotisation » des troubles et d'une évolution favorable. Dans près de la moitié des cas, l'évolution conduira à une cristallisation des troubles sous la forme d'une personnalité pathologique, essentiellement de cluster A.

Les éléments symptomatiques appartenant aux sphères psychotiques et autistiques restent le plus souvent présents mais dans des proportions très variables.

Quelles sont les formes cliniques à l'âge adulte ?

Il s'agit de distinguer les formes cliniques évolutives en fonction du trouble observé pendant l'enfance. La présentation clinique est tantôt proche de celle des schizophrénies, tantôt elle en est nettement plus éloignée avec trois profils évolutifs principaux.

Évolution déficitaire

À l'âge adulte, la clinique est dominée par une présentation autistique particulièrement marquée : importance des stéréotypies, intolérance au changement, avec parfois des attitudes régressives qui se sont figées au moment de l'adolescence. Les crises d'angoisse sont très nombreuses et peuvent conduire à un vécu d'hostilité, voire à des actes hétéro-agressifs. Les actes auto-agressifs sont plus fréquents, et à type d'automutilations, atypiques par leur localisation et leur répétitivité. Ces paroxysmes anxieux engendrent aussi souvent des

conduites d'évitement (fuites, fugues), des manifestations somatiques (constipation, potomanie…) et des émergences délirantes, surtout mégalomaniaques et persécutives.

Les troubles relationnels persistent le plus souvent, parfois sur le mode d'une distanciation autistique : la relation semble alors feinte, peu authentique ou excessivement distante. À l'inverse, on retrouve des investissements relationnels intenses, trop proches et exclusifs, sources d'anxiété aiguë, de troubles du comportement ou encore de syndrome dépressif en cas de mise à distance par la personne surinvestie. D'ailleurs, pour tous ces patients, la comorbidité dépressive est fréquente. Outre la symptomatologie habituelle, elle se manifeste le plus souvent par une exacerbation de la clinique comportementale (auto-agressivité, hostilité), des troubles alimentaires et des plaintes hypochondriaques [13].

Évolution vers un trouble de la personnalité

Le pronostic est alors dominé par l'association ou non à un déficit intellectuel. Ce dernier péjore, en effet, les possibilités d'intégration sociale (logement, autonomie, travail). Les troubles de la personnalité les plus représentés sont ceux du cluster A ; d'autres types de personnalité pathologique sont néanmoins retrouvés : état-limite, personnalité obsessionnelle, narcissique ou encore dépendante.

Évolution vers une schizophrénie

Sa fréquence est diversement appréciée [21, 23]. Elle alimente un débat encore non résolu : doit-on considérer le TED comme facteur de vulnérabilité ou comme prodrome de schizophrénie dans l'optique des hypothèses neuro-développementales ? Cette question se pose avec d'autant plus d'acuité qu'il est possible de poser le diagnostic de schizophrénie chez des patients souffrant d'un TED, sans que le risque de développer une schizophrénie soit notoirement plus important dans la population des enfants atteints de TED que dans la population générale.

Le manque de spécificité de la clinique prodromale de la schizophrénie et la fréquence encore incertaine des symptômes de TED retrouvés dans l'enfance ou l'adolescence du schizophrène contribuent à la difficulté de dégager des recommandations claires, notamment en termes de diagnostic et de prise en charge précoce [5].

Approches thérapeutiques

Les cibles thérapeutiques le plus souvent invoquées sont les troubles du comportement, la « réactivité » caractérielle, les paroxysmes anxieux, le retrait autistique, un sentiment d'hostilité des proches ou des soignants (sans délire construit) et le risque dépressif. Les liens entre ces diverses manifestations cliniques et leur lisibilité psychopathologique sont loin d'être toujours flagrants. Le recours à un antipsychotique de nouvelle génération est légitime, souvent à des posologies modérées pour une efficacité modeste et avec un rapport efficacité/tolérance limité. En cas d'échec de deux séquences thérapeutiques, gage d'une certaine résistance, le recours possible à la clozapine mérite d'être discuté, dans le respect des précautions de prescription de cette molécule.

Conclusion

La place occupée aujourd'hui par le groupe des schizophrénies s'étend désormais bien au-delà de son âge spécifique de survenue pour concerner la maturité voire davantage, au risque d'en accroître un peu plus l'hétérogénéité. La publication rare mais persistante par quelques auteurs, francophones ou non, d'observations de PHC ou de paraphrénie est en faveur d'une certaine pertinence nosographique de ces pathologies. Il en est de même des états schizo-affectifs, sans méconnaître la disparition possible de certaines maladies ou de certaines de leurs expressions phénotypiques au fil des évolutions bio-psycho-sociales. Leur repérage dans la pratique quotidienne reste soumis à la connaissance de leurs particularités cliniques, thérapeutiques et évolutives que nous avons tentées de résumer.

Références

1. Angst J, Preisig M. Course of a clinical cohort of unipolar, bipolar and schizoaffective patients. Results of a prospective study from 1959 to 1985. Schweizer Arch Neurol Psychiatr, 1995, *146* : 5-16.
2. Azorin JM, Kaladjian A, Fakara E. Aspects actuels du trouble schizo-affectif. Encephale 2005, *31* : 359-665.
3. Bazin N, Clément JP et Jalenques I. Pathologie délirante (avec le concept de schizophrénie tardive et le vieillissement

des psychoses). *In :* Clément JP. Psychiatrie de la personne âgée. Paris, Médecine-Sciences Publications , 2010 : 159-177.

4. BILLSTEDT E, GILLBERG C. Autism after adolescence : population-based 13 to 22 year follow-up study of 120 individuals with autism diagnosed in childhood. J Autism Dev Disord, 2005, *35* : 351-360.
5. BOTBOL M, BARRÈRE Y, SPERANZA M. Psychoses à l'adolescence. EMC Psychiatrie, 2005, 37-215-B-30.
6. BURSZTEJN C, RAYNAUD JP, MISÉS R. Autisme, psychose précoce, troubles envahissants du développement. Ann Med Psychol, 2011, *169* : 256-259.
7. CIAPPARELLI A, DELL'OSSO L, BANDETTINI DI POGGIO A et al. Clozapine in treatment-resistant patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, or psychotic bipolar disorder : a naturalistic 48-month follow-up study. J Clin Psychiatry, 2003, *664 :* 451-458.
8. CONVERT H, VÉDIE C, PAULIN P. Schizophrénie tardive ou délires chroniques. Encephale, 2006, *32* : 957-961.
9. DUBERTRET C, GORWOOD P, ADÈS J. Psychose Hallucinatoire Chronique et schizophrénie d'apparition tardive : une même entité ? Encephale, 1997, *23* : 157-167.
10. DUBERTRET C, ADÈS J, GORWOOD P. Clinical and etiopathogenic specificities of the french concept of Psychose Hallucinatoire Chronique compared to schizophrenia. Schizophr Bull, 2004, *30* : 173-184.
11. EY H. Schizophrénie. Études cliniques et psychopathologiques. Les empêcheurs de tourner en rond. Synthélabo Ed, 1996, 429 pages.
12. EY H. Leçons du mercredi sur les délires chroniques et les psychoses paranoïaques. Cercle de Recherche et d'Edition Henry Ey Ed, 2010, 397 pages.
13. GABBAI P. Autismes, psychoses infantiles et vieillissement. Santé mentale, 2008, *131* : 30-37.
14. GALINOWSKI A. Comment peut-on distinguer les formes de début de la schizophrénie et des troubles de l'humeur ? Conférence de consensus sur les schizophrénies débutantes. Diagnostic et modalités thérapeutiques. John Libbey Eurotext, Paris et Fédération Française de Psychiatrie, 2003 : 31-50.
15. GILLBERG C, STEFFENBURG S, SCHAUMANN H. Is autism more common now than ten years ago ? Br J Psychiatry, 1991, *158* : 403-409.
16. GOEB JL, BOTBOL M, GOLSE B. Adolescence et évolution schizophrénique de psychoses infantiles : particularités cliniques en comparaison de schizophrénie « de novo ». La psychiatrie de l'enfant, 2003, *46* : 257-326.
17. HOWARD R, RABINS PV, SEEMAN MV et al. Late-onset schizophrenia and very-late-onset schizophrenia like psychosis : an international consensus. Am J Psychiatry, 2000, *157* : 172-178.
18. JAGER M, BOTTLENDER R, STRAUSS A, MÖLLER HJ. Fifteen-year follow-up of ICD-10 schizoaffective disorders compared with schizophrenia and affective disorders. Acta Psychiatr Scand, 2004, *109* : 30-37.
19. KANE JM. Strategies for making an accurate differential diagnosis of schizoaffective disorder. J Clin Psychiatry, 2010, *71 (Suppl 2)* : 4-7.
20. KIM YS, LEVENTHAL BL, KOH YJ et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorders in a total population sample. Am J Psychiatry, 2011, p.appi.ajp.2011.10101532.
21. KUMRA S, JACOBSEN LK, LENANE M et al. Multidimentionally impaired disorders : is it a variant of very onset schizophrenia ? J AM Acad Child Adolesc Psychiatry, 1998, *37* : 91-99.
22. LAGODKA A, ROBERT P. La schizophrénie tardive est-elle secondaire à des processus neurodégénératifs ? Une revue de la littérature. Encéphale, 2009, *35* : 386-393.
23. MANZANO J, LAMUNIERE MC, PECKOVA M. L'enfant psychotique devenu adulte. Résultats d'une étude catamnestique de 20 années sur 100 cas. Neuropsychiatr Enfance Adolesc, 1987, *10* : 429-443.
24. MARNEROS A, RÖTTIG S, WENZEL A, BLÖINK R et al. Schizoaffective mixed states. Bipolar disorders. Mixed states, rapid cycling and atypical forms. Cambridge University Press, 2005 : 187-206.
25. MCGOVERN CW, SIGMAN M. Continuity and change from early childhood to adolescence in autism. Neuropsy News, 2007 : 131-134.
26. MISES R, SPERANZA M. Est-il possible d'établir un lien entre certains troubles envahissants du développement et la pathologie schizophrénique ? Conférence de consensus sur les schizophrénies débutantes. Diagnostic et modalités thérapeutiques. John Libbey Eurotext, Paris et Fédération Française de Psychiatrie, 2003 : 121-131.
27. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ. CIM 10/ICD 10. Classification internationale des troubles mentaux et des troubles du comportement. Paris, Masson, 1993.
28. PELIZZA L, BONAZZI F. What's happened to paraphrenia ? A case-report and review of the literature. Acta Biomed, 2010, *81* : 130-140.
29. PERON-MAGNAN P. Chimiothérapie et évolution des schizophrénies. Confrontations psychiatriques, 1968, *2* : 125-137.
30. PULL MC, PULL CB, PICHOT P. Des critères empiriques français pour les psychoses : position du problème et méthodologie. Encephale, 1984, *10* : 119-123.
31. RAVINDRAN A, YATHAN L, MUNRO A. Paraphrenia redifined. Can J Psychiatry, 1999, *44* : 133-137.
32. SARFATI Y, CHAUCHOT F, GALINOWSKI A. Une paraphrénie méta-processus d'une maladie maniaco-dépressive. Encephale, 1997, *23* : 459- 462.
33. TURNER LM, STONE WL, POZDOL SL. et al. Follow-up of children with autism spectrum disorders from age 2 to age 9. Autism, 2006, *10* : 243-265.
34. VANELLE JM, GOISET M. Le voyageur indifferent. In H Loo et JP Olié. Cas cliniques en psychiatrie. 2e édition. Paris, Médecine-Sciences, Flammarion, 1997 : 181-183.
35. VIETA E. Developing an individualized treatment plan for patients with schizoaffective disorder : from pharmacotherapy to psychoeducation. J Clin Psychiatry, 2010, *71 (Suppl 2)* : 14-19.

4

Aspects épidémiologiques et évolutifs de la schizophrénie

A. Bourguignon et P. Joubert

Épidémiologie

L'épidémiologie descriptive d'un trouble donne des éléments concernant son origine. Les études sur l'étiologie d'une pathologie commencent souvent par la description de sa distribution spatiale et temporelle.

Les études épidémiologiques centrées sur la distribution spatiale s'intéressent à l'incidence et à la prévalence, leur comparaison entre les différentes sociétés et les relations entre la présence de la maladie et les différents sous-groupes démographiques [20].

Les variations de distribution spatiale et temporelle sont un bon indice sur les étiologies environnementales. Il faut noter que les variations géographiques pourraient s'expliquer par des habitudes diagnostiques différentes, des problèmes d'accès aux soins et une approche sociale différente de la maladie mentale [2].

La distribution spatiale

L'incidence est définie par le nombre de nouveaux cas apparus dans une population pendant une période de temps définie. L'incidence de la schizophrénie entre 1965 et 2001 est de 15,2 pour 100 000 personnes [15].

L'incidence de la schizophrénie est plus élevée chez les hommes par rapport aux femmes. Le sex-ratio est à 1,4.

L'incidence de la schizophrénie est plus élevée en milieu urbain par rapport au milieu rural. Le risque de développer une schizophrénie est corrélé au degré d'urbanisation et au temps de vie en milieu urbain [17]. Elle est également plus élevée dans les populations de migrants.

La prévalence est le nombre de cas pathologiques observés à un moment donné ou sur une période définie (parfois la vie entière) dans une population donnée. La prévalence de la schizophrénie a été estimée à 4,6 pour 1 000 dans la population générale.

La distribution temporelle

L'étude de l'évolution de l'incidence de la schizophrénie pourrait révéler le rôle étiologique de facteurs environnementaux s'il existe une corrélation entre l'augmentation de l'incidence et l'introduction ou l'augmentation d'un agent environnemental dans la population.

C'est le cas de l'étude de Suvisaari [19], qui a mis en évidence une diminution de l'incidence de la schizophrénie dans la population finlandaise parallèlement à la diminution des risques d'infection durant la grossesse et à l'amélioration des soins obstétricaux.

Aspects évolutifs

L'évolution de la schizophrénie est caractérisée par différentes phases : la phase prémorbide comprenant des déficits moteurs, cognitifs et sociaux non spécifiques et discrets, la phase prodromale montrant des

symptômes positifs atténués, enfin le premier épisode psychotique marquant l'entrée dans la maladie.

Les dix premières années de la pathologie sont émaillées de plusieurs épisodes psychotiques avec des phases de rémission intercurrentes. Puis vient une phase de plateau, durant laquelle les symptômes positifs sont diminués, laissant la place aux symptômes négatifs et au déficit cognitif.

Il faut noter que la délimitation entre les différentes phases est imprécise. La phase prémorbide est constituée par les facteurs de risque de développer la maladie, tandis que la phase prodromale comporte des signes précoces de la maladie. Plus de la moitié des individus présentant des symptômes psychotiques atténués évocateurs d'une phase prodromale ne développeront pas de schizophrénie. Les manifestations du premier épisode peuvent être insidieuses. Les modalités évolutives de la maladie peuvent être très différentes d'un patient à l'autre, les épisodes ne sont pas toujours clairement définis.

La phase prémorbide

Bleuler, en 1911, a été le premier à décrire la présence d'anomalies chez les patients schizophrènes avant le début de la maladie.

Les individus qui vont développer une schizophrénie peuvent montrer toute une gamme de symptômes comportementaux, émotionnels et cognitifs, accompagnés par des difficultés scolaires et sociales. Ces anomalies incluent un retard dans le développement moteur, des difficultés attentionnelles et scolaires, un isolement social et un détachement émotionnel.

Cannon-Spoor et al. [3] en 1982 ont développé une échelle (*Premorbid adjustment scale*) utilisée en recherche pour évaluer ces anomalies à différentes périodes avant le début de la maladie. La phase prémorbide est alors définie comme les six derniers mois avant le premier contact avec la psychiatrie. La PMA permet d'identifier les patients à haut risque de réadmission, ou les futurs patients hospitalisés de façon chronique. Ils suggèrent également que cette échelle pourrait servir à repérer les patients possédant des anomalies cérébrales au scanner (asymétrie ventriculaire).

Les quatre périodes observées sont l'enfance (après 11 ans), la préadolescence (12 à 15 ans), l'adolescence (16 à 18 ans) et l'âge adulte (après 19 ans). Les différents secteurs de fonctionnement concernés sont l'isolement social, les relations avec les pairs, la capacité à fonctionner en dehors du noyau familial et la capacité à nouer des relations intimes.

Les items sont cotés de 0 à 6, avec un score élevé en cas de dysfonctionnement sévère.

Parmi les individus qui développent une schizophrénie, de pauvres symptômes prémorbides sont associés à un début de la maladie précoce, une sévérité des symptômes négatifs et cognitifs, une mauvaise réponse au traitement [18].

Les caractéristiques de cette phase prémorbide pourraient nous éclairer sur la pathophysiologie de la vulnérabilité à la maladie. Les signes de cette phase ne se retrouvent pas chez tous les patients qui vont développer une schizophrénie. Lorsqu'ils sont présents, ils ne sont pas spécifiques de la schizophrénie.

Des études récentes sur des jumeaux [21] ont montré que les symptômes prémorbides reflètent plus la vulnérabilité génétique que les facteurs de risque environnementaux. Ces symptômes pourraient donc être un phénotype intermédiaire et viennent confirmer différentes étiologies génétiques et environnementales.

Phases évolutives de la schizophrénie débutante

L'entrée dans une pathologie schizophrénique peut prendre des courses différentes. La temporalité de cette émergence, les différentes étapes symptomatiques peuvent varier. On peut malgré tout discerner différentes phases.

Yung et Mc Gorry ont définis cinq points illustrant l'émergence d'une pathologie schizophrénique [4] :

– le sujet perçoit des changements en lui-même non psychotiques (plus grande vulnérabilité aux émotions ou au stress) ;

– la famille perçoit des changements dans le comportement du sujet sans être des symptômes psychotiques (irritabilité, anxiété) ;

– le sujet perçoit les premiers symptômes d'ordre psychotique ;

– les proches perçoivent un changement en lien avec la symptomatologie psychotique (propos délirants par exemple) ;

– phase de prise en charge thérapeutique (hôpital ou consultation).

Plus classiquement et d'une manière plus schématique, les auteurs travaillent autour de deux notions

principales, deux phases caractérisent cette émergence : la phase prodromique et la phase psychotique.

Phase prodromique

La phase prodromique correspond à la période entre les premiers changements constatés (par la personne elle-même ou par son entourage) et les premiers symptômes psychotiques (phase psychotique avérée).

Ces premiers signes constatés sont extrêmement variés et aspécifiques. On peut retrouver une perte d'attention et de concentration, une perte de motivation et d'énergie, une humeur dépressive, des troubles du sommeil, la suspicion, l'irritabilité, le retrait social, la détérioration du fonctionnement scolaire et professionnel [7].

La phase prodromale a été étudiée dans un premier temps par le biais d'études rétrospectives de patients présentant un premier épisode psychotique. Plus récemment, des études prospectives ont été possibles : ce sont les études longitudinales d'individus à haut risque de développer une pathologie schizophrénique. Ce groupe à haut risque répond à deux situations : celle où les personnes ont des antécédents familiaux de pathologie schizophrénique, ou celles où elles présentent des signes atténués de la pathologie.

Les *premiers signes prodromiques* surviennent classiquement à l'adolescence ou à l'âge de jeune adulte. La durée de cette phase est variable, selon les études, mais également selon les individus. Elle peut varier de quelques jours à plusieurs années, voire être inexistante. La moyenne retrouvée dans l'étude allemande ABC (*age, beginning, course*) [16] est de cinq ans. La littérature rapporte ainsi des formes de psychose à début insidieux où la phase prodromique peut s'étendre entre deux et cinq ans. Par ailleurs, cette phase prodromique peut être absente pour les psychoses à début brutal. En fait, la présence d'une phase prodromique lors d'un premier épisode psychotique est assez fréquente lors d'une schizophrénie débutante, sans pourtant être spécifique : il existerait une phase prodromique chez 75 % des patients schizophrènes [9].

Différentes questions se posent à l'égard de la phase prodromique. La première est d'ordre diagnostique : de nombreux signes considérés comme prodromiques se rencontrent également de façon assez courante dans la population générale, sans pour autant amener à un état pathologique par la suite.

Malgré l'utilisation d'outils psychométriques rigoureux (SOPS : *Scale of prodromal symptoms*), la sensibilité et la spécificité des signes prodromiques de schizophrénie restent faibles.

De plus, la définition même de ce que représente la phase prodromique est floue : elle peut commencer au premier symptôme psychotique positif pour certains auteurs, au premier symptôme négatif pour d'autres. Elle peut se terminer à l'apparition du premier signe positif, ou à celle du premier épisode psychotique caractérisé [6].

Cependant, l'enjeu de la *reconnaissance et de la prise en charge précoce* est déterminant pour l'évolution de la pathologie : une intervention efficace et précoce est de meilleur pronostic, comme l'a bien montré le modèle de la *durée de psychose non traitée*. La notion de prodromes permet une vigilance particulière du clinicien quant aux signes constituant cette phase. Elle est objectivée au mieux par des outils comme la SOPS. Elle permet de par cette vigilance d'espérer une intervention précoce, et une évolution plus favorable pour les patients. La durée de psychose non traitée est la période entre le début de la phase psychotique et le début du traitement. Cette durée est variable, mais souvent longue, elle peut durer de quelques semaines à plusieurs années, en moyenne deux ans [14]. Une durée de psychose non traitée prolongée serait associée à une évolution moins bonne, avec une symptomatologie plus marquée, une chronicisation plus avancée, un isolement social plus grand [13]. Selon les études, on retrouve une durée de deux ans en moyenne entre les premiers signes psychotiques et un traitement ou une hospitalisation. Malgré tout des variations importantes existent entre les individus, les pays, voire les régions, en relation avec une probable culture du soin ou d'accès au soin différente.

Il semblerait séduisant de pouvoir ainsi proposer un traitement aux individus présentant un très haut risque de développer une pathologie schizophrénique. Mais il faut garder en tête que dans cette population, une proportion évoluera spontanément favorablement, une autre partie seulement évoluera vers une pathologie psychotique : « seulement » la moitié à un sixième de cette population à haut risque développera un processus morbide véritablement schizophrénique [20].

Phase psychotique

Le début de la phase psychotique est défini par l'apparition des symptômes psychotiques. On peut malgré tout trouver des nuances entre les auteurs. Certains évoquent cette phase psychotique à l'apparition des

symptômes positifs, d'autres à l'apparition de symptômes négatifs, ou parfois même de signes aspécifiques (anxiété et dépression) [6]. Certains auteurs préconisent toutefois de se référer à l'approche critériologique du DSM-IV-TR, et de ne parler de premier épisode psychotique que lorsque deux des cinq critères A de la pathologie schizophrénique sont présents [20].

Âge de début

Le début de la première phase psychotique survient en général à l'âge de jeune adulte. Häfner et An der Heiden décrivent dans leur étude *Age begining and course* [9] :

– 25,5 ans pour l'apparition du premier symptôme négatif ;

– 29 ans pour l'apparition du premier symptôme positif ;

– 30,1 ans pour le premier pic de symptômes positifs ;

– 30,3 ans pour la première admission en milieu hospitalier.

Cependant des formes de schizophrénie à début précoce ont été décrites, le début de la première phase psychotique se déclenchant avant l'âge de 20 ans. Des formes très précoces sont également décrites, avec un début avant 13 ans. Les patients ayant ces formes précoces ou très précoces de schizophrénie ont souvent un fonctionnement prémorbide moins bon, des symptômes négatifs et de désorganisation plus marqués, un pronostic peu favorable.

Classiquement, on retrouve un âge moyen d'entrée dans la pathologie plus tardif chez la femme que chez l'homme. Le pic moyen d'entrée dans la pathologie est cinq à sept ans plus tardif chez les femmes [20]. Toujours pour les femmes, on observe un fléchissement de l'incidence entre 20 et 29 ans, et un second pic centre 45 et 54 ans [4].

Cette émergence plus précoce de la maladie chez les hommes entraîne un profil d'évolution plus péjoratif ; on peut le lier à l'émergence de processus psychotique lors de moments importants de construction identitaires ou d'acquisitions sociales, scolaires ou professionnelles [4].

Différentes évolutions cliniques amenant à la constitution de l'épisode psychotique

Une période moyenne d'un an sépare le premier symptôme psychotique de la première hospitalisation. Le mode de constitution peut être différent d'un patient à un autre. Ce sera parfois la symptomatologie positive, parfois la symptomatologie négative qui constituera les premières prémisses de la maladie [9].

On retrouve ainsi [9] :

– dans 70 % des cas des symptômes négatifs inauguraux ;

– dans 10 % des cas des symptômes positifs inauguraux ;

– dans 20 % des cas des symptômes aussi bien négatifs que positifs dès la constitution de la première crise.

Séquence des premiers symptômes

L'observation évolutive des symptômes avant l'admission permet de constater sur un ensemble de patients que l'apparition des symptômes négatifs est plus précoce et plus fréquente, mais que cette tendance s'inverse dans les trois mois qui précédent l'hospitalisation, avec alors une émergence importante de symptômes positifs.

Les *symptômes négatifs* sont donc les premiers à émerger dans la plupart des cas, mais sont diagnostiqués plus tardivement que les symptômes positifs [9], se développant souvent sur un mode insidieux [9] et de diagnostic plus difficile que la symptomatologie positive. Crow décrit ainsi un type II de schizophrénie caractérisé par un début insidieux et une symptomatologie essentiellement négative [8]. Nancy Andreasen remarque que les symptômes négatifs sont rarement source de plaintes de la part des patients. On peut néanmoins retrouver au début de la maladie l'émergence d'un émoussement des affects, une pauvreté du discours et des gestes communicationnels, une perte d'élan vital avec un manque d'énergie et d'intérêt, une négligence de l'hygiène et de l'apparence personnelle, enfin un retrait social.

Des *manifestations comportementales et communicationnelles* apparaissent ensuite : le sujet a tendance à s'isoler. La pensée, le langage peuvent se désorganiser, le comportement se confiner dans une bizarrerie [16].

Du côté des *symptômes positifs*, sont souvent décrites par les patients des idées de référence et de persécution, précédant le plus souvent les hallucinations auditives ; celles-ci sont souvent ignorées, déniées ou confondues avec la pensée propre. Un sentiment de perte de contrôle de la pensée et des idées délirantes plus construites s'installent alors progressivement [16].

Évolution temporelle des symptômes

Häfner fait la distinction évolutive des symptômes dans la phase précédant l'hospitalisation [16] :
– aiguë : évolution sur moins d'un mois précédant l'hospitalisation ;
– subaiguë : évolution d'un à douze mois avant l'hospitalisation ;
– chronique : évolution sur plus d'un an avant l'hospitalisation.

Ainsi, pour les symptômes négatifs, 60 % se sont développés sous forme chronique, 19 % en subaigu, 21 % des cas en aigu. A contrario, les symptômes positifs sont apparus dans 50 % des cas, 25 % en subaigu et 25 % en aigu.

L'étude de Häfner et An der Heiden met en évidence sur 232 sujets présentant un premier épisode psychotique [10] :
– 68 % de début insidieux ;
– 18 % de début aigu ;
– 15 % de début subaigu.

On le voit, la forme évolutive la plus fréquente est celle s'amorçant sur le mode insidieux avec la présence de symptômes plutôt négatifs ; l'importance de l'anamnèse, de la recherche d'éléments autour des périodes prémorbide et prodromale est encore soulignée ici, d'autant que la présence d'une symptomatologie négative s'installant progressivement peut passer inaperçue pour l'entourage.

Questions autour de la première phase psychotique

Une question est d'*ordre diagnostique*, puisque différents symptômes clés pouvant constituer un tableau psychotique peuvent se retrouver dans de nombreuses catégories diagnostiques (schizophrénie, trouble bipolaire, trouble schizo-affectif, dépression à caractéristiques psychotiques, prises de toxiques, trouble organique) [8].

La deuxième question concerne les *suites de cette phase psychotique*, c'est l'évolution de la bouffée délirante aiguë, qui peut aboutir à une suite favorable avec ou sans récidive, ou à un mode d'entrée vers un processus pathologique chronique schizophrénique ou bipolaire [5].

On retrouve dans la littérature des proportions variables pour ces modalités évolutives :
– évolution favorable, avec retour progressif à l'état psychique antérieur sans récidive dans 25 à 50 % des cas ;
– amendement progressif de la symptomatologie psychotique à court terme avec à moyen ou à plus long terme la réapparition d'épisodes psychotiques dans 20 à 50 % des cas ;
– constitution progressive d'un état pathologique chronique : c'est un mode d'entrée dans la schizophrénie ou le trouble bipolaire dans 20 à 60 % des cas.

Différents auteurs ont tenté de discerner les *facteurs pronostiques* permettant de suspecter une évolution vers une pathologie schizophrénique ou au contraire plus rassurants.

Ainsi, les symptômes thymiques présents lors d'un premier trouble psychotique aigu constitueraient un élément de bon pronostic. Le caractère réactionnel à un stress ou à une émotion semble indiquer un processus adaptatif et non une entrée dans un état morbide au long cours. Le *caractère du délire* est riche d'enseignement : des thématiques délirantes polymorphes, une grande variabilité des thèmes, leur congruence avec des troubles de l'humeur, l'alternance d'adhésion complète et de critique constituent de bons signes pouvant laisser espérer une rémission totale. À l'inverse des thèmes délirants d'influence, de transformation ou de dépersonnalisation, plus monomorphes, sont péjoratifs. La fin brutale de l'épisode avec une certaine perplexité anxieuse, une critique de l'épisode, et une humeur dépressive marquée sont également de bon augure pour l'évolution. Enfin, l'apparition d'autres signes est à surveiller, qui peuvent émerger rapidement ; un maniérisme, un émoussement de l'affect, un négativisme, ou des signes d'allure catatonique peuvent faire penser à la constitution future et durable d'un tableau schizophrénique.

L'*état prémorbide* est intéressant également : une enfance solitaire avec peu d'appétence pour les contacts sociaux, par la suite la constitution d'une structure de personnalité de type schizoïde font craindre une évolution vers une pathologie schizophrénique. On retrouve ainsi classiquement les critères pronostiques (Tableau 4-I).

Ainsi, les suites de cette première crise psychotique peuvent être bien différentes. Les troubles initiaux s'amenderont parfois rapidement, parfois au contraire, la perte de contact avec la réalité s'aggrave ou perdure a minima. L'importance de cette *question de l'évolution* explique la difficulté de porter le diagnostic de schizophrénie tandis que les troubles sont à leur début. L'approche catégorielle du DSM-IV-TR nous le rappelle bien : porter ce diagnostic ne peut se faire qu'après six mois au moins de troubles patents.

TABLEAU 4-I. – Critères pronostiques concernant l'évolution d'un premier épisode psychotique.

Critères de bon pronostic	*Critères de mauvais pronostic*
État réactionnel clairement dû à un stress	Pas de facteur déclenchant manifeste
Début aigu	Début insidieux, progressif
Tableau clinique polymorphe	Tableau clinique monomorphe
Symptômes thymiques	Délire d'influence, de transformation corporelle, de déréalisation, de dépersonnalisation
Personnalité prémorbide dans la normale	Personnalité prémorbide pathologique
Environnement favorable	Environnement délétère

CONSÉQUENCES ÉVOLUTIVES DE L'ÉMERGENCE DE LA MALADIE SCHIZOPHRÉNIQUE

Les conséquences de la maladie ne se font pas attendre. Même si la course de la schizophrénie est celle d'une maladie chronique, avec tout ce que l'on sait du handicap à long terme, le processus morbide entraîne des pertes rapides après le début de la phase prodromale. Ainsi, ce n'est pas un déclin lent et progressif sur le plan social. La désinsertion sociale commence bien avant le premier contact avec l'hôpital, avec la perte des premières relations amicales et souvent sentimentales.

Cette notion est importante, puisque plus le début de la maladie est tardif, plus les « acquis sociaux » sont là, permettant d'espérer une évolution de meilleur pronostic. Ainsi, Häfner relève que 84 % des patients ayant eu leurs premiers symptômes après 35 ans gagnaient leur vie ou étaient femme au foyer, contre seulement 21 % qui avaient un début plus précoce de la maladie, avant 20 ans.

L'évolution des deux groupes de patients dix ans plus tard montrait que pour ceux à début plus précoce, 20 % gagnaient leur vie, contre 29 % pour ceux à début plus tardif. Ainsi, même si l'écart entre les deux groupes tend à se réduire, la différence à dix ans reste significative [11].

La phase de chronicité

Après le premier épisode psychotique, l'évolution de la schizophrénie est très variable selon les patients. En général, l'évolution est caractérisée par des épisodes aigus et des phases de rémission. La symptomatologie observée entre les épisodes aigus varie selon les patients et selon le stade de la maladie. Il est donc difficile de définir des critères cliniques de rémission.

L'approche diagnostique catégorielle apparaît limitante lorsqu'il s'agit de pouvoir repérer des critères de rémission suite à un épisode aigu. L'approche dimensionnelle semble plus appropriée pour définir de tels critères, elle permet de classer les symptômes dans différents groupes.

Trois dimensions semblent être importantes à considérer dans les critères de rémission : la dimension symptomatique, la dimension fonctionnelle et la dimension cognitive [1].

La dimension symptomatique comprend les symptômes de désorganisation (dissociation affective, tangentialité, déraillement, distractibilité), les symptômes négatifs (pauvreté du discours, diminution de la gestuelle, émoussement affectif) et les symptômes positifs productifs (idées délirantes).

La dimension fonctionnelle s'intéresse aux relations sociales, aux activités quotidiennes, à l'activité professionnelle ainsi qu'à la qualité de vie.

Dans l'étude de Haro et al. en 2008 [12], sur 5 960 patients suivis pendant trois ans, 38,7 % n'ont jamais montré de période de rémission, 15,7 % ont montré une période de rémission mais ont rechuté, 45,7 % sont en rémission persistantes. Les patientes féminines avec un bon fonctionnement social de base dont la durée de la maladie est courte ont montré une évolution favorable. Le bon fonctionnement social est défini par une vie indépendante, une activité professionnelle rémunérée, une vie sociale active ou une vie de couple.

L'utilisation d'autres classes médicamenteuses ainsi que les pathologies addictives associées sont de mauvais pronostic pour l'évolution de la schizophrénie.

Les épisodes aigus peuvent être déclenchés par le stress, la mauvaise observance thérapeutique ou l'abus de substances. Plus la durée de la maladie est importante, plus les symptômes positifs diminuent pour

laisser une grande place aux symptômes négatifs. Les symptômes cognitifs sont généralement stables à travers le temps tandis que les symptômes thymiques ont une sévérité variable. Contrairement à l'évolution décrite par Kraepelin (détérioration chronique progressive), un quart des patients montreraient une rémission complète et la moitié d'entre eux montreraient une rémission sociale.

Dès le début de la maladie, on peut observer un déclin fonctionnel qui s'aggrave surtout dans les trois à cinq premières années de la maladie. La sévérité de cette aggravation dépend surtout de la durée pendant laquelle le patient est resté sans traitement.

Après les premières années de la maladie, un plateau est fréquemment atteint, caractérisé par une symptomatologie de rémission ou par une chronicité. Ensuite la maladie se stabilise et, même s'il peut y avoir des moments d'exacerbations, les symptômes résiduels restent relativement stables. Un petit groupe de patients montre une détérioration durant le troisième âge.

Plusieurs profils évolutifs sont donc décrits avec des combinaisons variées entre les épisodes aigus (nombre, fréquence, durée) et les phases de rémission où on observe des symptômes résiduels (sévérité, évolution progressive ou stable). Il est difficile d'émettre des hypothèses étiopathogéniques en lien avec cette grande variabilité évolutive, car cela impose d'importantes contraintes méthodologiques.

Tandis que les traitements antipsychotiques améliorent les symptômes fonctionnels en réduisant les symptômes psychotiques et en prévenant les rechutes, il est encore difficile d'évaluer leur rôle à long terme sur la maladie schizophrénique.

Références

1. Andreasen NC, Carpenter WT, Kane JM et al. Remission in schizophrenia : proposed criteria and rationale for consensus. Am J Psychiatry, 2005, *162 :* 441-449.
2. Brown AS. The environment and susceptibility to schizophrenia. Prog neurobiol, 2010, *93 :* 23-58.
3. Cannon-Spoor HE, Potkin SG, Wyatt RJ. Measurement of premorbid adjustment in chronic schizophrenia. Schizophr Bull, 1982, *8* : 470-484.
4. Casadebaig F, Bursztejn C. Quelles sont les données épidémiologiques actuelles sur les formes de début de la schizophrénie ? *In :* Petitjean F, Marie-Cardine M. Schizophrénies débutantes. Diagnostic et modalités thérapeutiques. Paris, John Libbey Eurotext, 2003 : 151-157.
5. Daléry J. Les formes de début de la schizophrénie. Quelles sont les caractéristiques cliniques permettant d'évoquer une schizophrénie lors de l'apparition d'un premier épisode psychotique aigu ? *In :* Petitjean F., Marie-Cardine M. Schizophrénies débutantes. Diagnostic et modalités thérapeutiques. Paris, John Libbey Eurotext, 2003 : 9-16.
6. D'Amato T. Symptômes psychotiques au début de la schizophrénie. Santé mentale, 2007, *123* : 24-29.
7. Delamillieure P, Couleau M, Dollfus S. Approches cliniques et diagnostique des premiers épisodes psychotiques. Annales médico-psychologiques, 2009, *167* : 79-85.
8. Grivois H, Grosso L. La schizophrénie débutante. Paris, John Libbey Eurotex, 1998, 218 pages.
9. Hafner H, An der Heiden W. Epidemiology of schizophrenia. Can J Psychiatry, 1997, *42* : 139-151.
10. Hafner H, An der Heiden W. The course of schizophrenia in the light of modern follow-up studies : the ABC and WHO studies. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 1999, *249 (Suppl. 4)* : 14-26.
11. Häfner H, Hambrecht M, Löffler W et al. Is schizophrenia a disorder of all ages ? A comparison of first episodes and early course across the life-cycle. Psychol Med, 1998, *28* : 351-365.
12. Haro JM, Novick D, Suarez D et al. Predictors of the course of illness in outpatients with schizophrenia : a prospective three year study. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2008, *32* : 1287-1292.
13. Keshavan MS, Haas G, Miewald J et al. Prolonged Untreated illness duration from prodromal onset predicts outcome in first episode psychoses. Schizophr Bull, 2003, *29* : 757-769.
14. Larsen TK, MCGlashan TH, Moe LC. First-episode schizophrenia : I. Early course parameters. Schizophr Bull, 1996, *22* : 241-256.
15. McGrath J, Saha S, Welham J et al. A systematic review of the incidence of schizophrenia : the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. BMC Med, 2004, *13* : 2-13.
16. Maurer K, Häfner H. Methodological aspects of onset assessment in schizophrenia. Schizophr Res, 1995, *15* : 265-276.
17. Pedersen CB, Mortensen PB. Are the cause(s) responsible for urban-rural differences in schizophrenia risk rooted in families or in individuals ? Am J Epidemiol, 2006, *163* : 971-978.
18. Schmael C, Georgi A, Krumm B et al. Premorbid adjustment in schizophrenia – An important aspect of phenotype definition. Schizophr Res, 2007, *92* : 50-62.
19. Suvisaari JM, Haukka JK, Tanskanen AJ et al. Decline in the incidence of schizophrenia in Finnish cohorts born from 1954 to 1965. Arch Gen Psychiatry, 1965, *56* : 733-740.
20. Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, « just the facts » 4. Clinical features and conceptualization. Schizophr Res, 2009, *110* : 1-23.
21. Walshe M, Taylor M, Schulze K et al. Familial liability to schizophrenia and premorbid adjustment. Br J Psyhiatry, 2007, *191* : 260-1.

5

Évaluations psychométriques dans la schizophrénie

....

D. Da Rin, C. Lemogne, J.-P. Schuster et F. Limosin

La plupart des instruments d'évaluation de la symptomatologie schizophrénique reposent sur une *approche dimensionnelle*. L'approche dimensionnelle permet de regrouper les symptômes qui partagent une même physiopathologie et de rendre compte de l'hétérogénéité clinique du trouble. Le modèle prévalent a longtemps reposé sur une approche dichotomique, distinguant les symptômes « positifs », pathologiques par leur présence (hallucinations, idées délirantes), des symptômes « négatifs », pathologiques par l'altération d'une fonction physiologique (incurie, apragmatisme…). Ce modèle dichotomique a été secondairement complété par la prise en compte des symptômes de désorganisation. Néanmoins, ce modèle exclut a priori les symptômes affectifs (dépressifs et maniaques) pourtant fréquents, même lorsqu'il ne s'agit pas d'un trouble schizo-affectif [70].

En outre, l'analyse des données de la littérature montre que le choix des dimensions d'intérêt est influencé par la méthodologie employée, par la sélection de populations de patients spécifiques, ainsi que par la difficulté à s'affranchir de ses propres convictions sur l'étiopathogénie du trouble. Sur le plan statistique, le recours à l'analyse factorielle confirmatoire (versus exploratoire) entraîne souvent une réduction du nombre de dimensions identifiées, tandis que des modèles comportant davantage de dimensions sont généralement mieux ajustés aux données [59]. De fait, il n'existe pas de méthode consensuelle pour définir le nombre optimal de facteurs à extraire (pourcentage de variance expliquée, détermination a priori, signification clinique des facteurs, etc.). Par exemple, un choix basé sur le pourcentage de variance expliquée favorise les dimensions constituées de nombreux symptômes au détriment de dimensions moins représentées mais néanmoins cliniquement pertinentes (par exemple défaut d'*insight*). De même, si une rotation orthogonale des facteurs les rend plus facilement interprétables car théoriquement indépendants, une rotation oblique permet de mieux analyser la fluctuation au cours du temps des interrelations entre les différentes dimensions. Une telle approche a ainsi montré que la dimension « désorganisation » était plus proche de la symptomatologie négative que de la symptomatologie positive [25].

En ce qui concerne les *caractéristiques de la population étudiée*, la structure factorielle des échelles mesurant la symptomatologie schizophrénique ne semble pas varier en fonction du sexe, tandis que des résultats contradictoires ont été obtenus concernant la durée d'évolution ou la phase de la maladie [59]. Se pose également la question de la spécificité de la structure factorielle vis-à-vis des troubles apparentés (trouble schizophréniforme, trouble schizo-affectif, trouble bipolaire, etc.). Il semble en effet qu'un modèle à cinq dimensions (symptômes positifs, négatifs, troubles cognitifs, manie, dépression) soit à même, par sa combinatoire, de rendre compte du continuum clinique et physiopathologique supposé entre des entités nosographiques distinctes du point de vue catégoriel [70]. Compte tenu des aspects méthodologiques brièvement exposés ici, la mise en évidence de mécanismes physiopathologiques spécifiques d'une dimension clinique reste l'alpha et l'oméga de l'approche dimensionnelle.

Instruments d'évaluation globale de la symptomatologie psychotique

Les différentes versions de la *Brief psychiatric rating scale* (BPRS)

La BPRS, qui est dans son domaine l'échelle la plus utilisée au niveau international, a été développée en 1962 par Overall et Gorham [56] dans le but de mesurer la sévérité de l'atteinte symptomatique dans les psychoses fonctionnelles. Chaque item de la BPRS permet de coter la fréquence d'un symptôme ou d'un comportement rencontré couramment en clinique (préoccupations somatiques, anxiété, culpabilité…), sur une échelle en 7 points. Constituée à la base de 16 items, la BPRS a été déclinée en versions à 18 et 24 items dans sa version étendue (BPRS-E). Les items ajoutés concernent la bizarrerie du comportement, la négligence de soi, la suicidalité, l'humeur expansive, l'hyperactivité motrice et la distractibilité. La version BPRS étendue avec ancrage (BPRS-E(A)) comprend en outre des exemples illustrant les différents items. Ces ajouts visent à optimiser les qualités métrologiques de la BPRS et à opérationnaliser l'évaluation des exacerbations symptomatiques et des rechutes. La BPRS-E(A) a été traduite en français et validée [54].

Positive and negative syndrome scale (PANSS)

La PANSS est un instrument semi-dirigé d'hétéro-évaluation élaboré à partir des items de la BPRS et de la PRS (*Psychopathology rating schedule*) [32]. La PANSS comporte trois parties évaluant : les symptômes positifs (7 items), les symptômes négatifs (7 items) et les symptômes de psychopathologie générale (16 items). Chacun des items est coté de 1 (symptôme absent) à 7 (symptôme extrêmement présent). La durée de passation est d'environ 45 minutes. Lançon et al. [38] ont validé la version française de la PANSS.

Signs and symptoms of psychotic illness scale (SSPI)

La SSPI a été créée à partir du modèle à cinq facteurs (pauvreté psychomotrice, distorsion de la réalité, désorganisation, dépression et excitation motrice). Cet outil est un entretien semi-standardisé constitué de 20 items cotés de 0 à 4, qui permet d'explorer la sévérité, l'impact et la fréquence des symptômes présents lors de l'entretien et durant la semaine précédant l'évaluation. Les thèmes abordés sont l'orientation temporospatiale, l'attention, les activités occupationnelles, le fonctionnement social et l'altération de la conscience des troubles. Une sous-échelle optionnelle permettant d'évaluer plus précisément les mécanismes et thématiques des idées délirantes et des hallucinations est également proposée. La durée de passation de l'entretien est de 25 à 30 minutes. La version française de la SSPI a été validée dans les troubles schizophréniques, schizo-affectifs et bipolaires [30].

Évaluation spécifique des symptomatologies négative, positive et dissociative

Les échelles d'évaluation globale, comme la BPRS ou la PANSS, incluent l'évaluation des symptômes négatifs et positifs. Des échelles spécifiques ont été également développées.

La *Scale for the assessment of negative symptoms* (SANS) [3] est un entretien semi-structuré composé de 25 items répartis en 5 dimensions : retrait ou pauvreté affective, alogie, avolition-apathie, anhédonie-retrait social et attention. Pour chaque item la sévérité du symptôme est cotée de 1 (absent) à 5 (sévère). La note seuil à partir de laquelle l'existence d'une pathologie déficitaire est avérée est de 60/125. La durée de passation de la SANS est d'environ 30 minutes. Cette échelle a été traduite et validée en français [44].

La *Subjective experience of deficit in schizophrenia* (SEDS) est un entretien semi-structuré développé par Liddle et Barnes en 1988 [46] pour évaluer les expériences déficitaires (désorganisation, appauvrissement de la pensée, relâchement des associations, émoussement des affects) telles qu'elles sont ressenties par les patients schizophrènes. L'originalité de cet instrument est de privilégier une approche plus subjective, essentiellement basée sur la perception par le patient de sa symptomatologie négative, plutôt que sur la seule évaluation des signes et comportements objectivables par le clinicien. La SEDS se compose de 21 items

qui explorent cinq domaines : pensées anormales et concentration, perturbation des affects, aboulie et perte d'énergie, distorsion perceptive et intolérance au stress.

La *Scale for the assessment of positive symptoms* (SAPS) [4], complémentaire de la SANS, se compose de 34 items répartis en quatre catégories : hallucinations, idées délirantes, comportement bizarre et troubles de la pensée formelle non déficitaires. Les items sont issus de la BPRS et de la *Schedule for affective disorder and schizophrenia* (SADS). La cotation des items est identique à celle de la SANS. La durée de passation de la SAPS est de 35 à 40 minutes. La SAPS a été traduite en français et validée [14].

Le syndrome dissociatif est défini par la dislocation de la vie psychique dans les différents secteurs de l'intelligence, de la pensée, de l'affectivité, du dynamisme vital, de la vie relationnelle et de l'appréhension du réel. La *Scale for the assessment of thought, language and communication* (TLC) [2] est un instrument d'évaluation des symptômes dissociatifs (troubles de la pensée, du langage et de la communication). Cette échelle, validée en français par Bazin et al. [10] sur un échantillon de 107 patients schizophrènes selon les critères du DSM-IV, comprend 18 items cotés par sévérité de 0 (absent) à 4 (sévère). La durée de passation est d'environ 50 minutes. D'autres instruments d'évaluation transnosographique de la symptomatologie dissociative ont été développés, comme la *State scale of dissociation* (SSD), élaborée par Burisch en 1984 [18].

Évaluation de la dépression

La dépression comorbide est très fréquemment retrouvée dans la schizophrénie, avec une prévalence vie entière d'environ 25 % [35]. Hors du champ du trouble schizo-affectif, l'épisode dépressif majeur survenant chez le patient schizophrène est souvent secondaire à l'évolution du trouble et au handicap fonctionnel, relationnel et social engendré. Les neuroleptiques ont également été incriminés comme facteurs iatrogènes susceptibles de participer à l'émergence d'épisodes dépressifs, indépendamment de leurs effets moteurs extrapyramidaux.

Chez le patient schizophrène, il est essentiel de réduire le biais de contamination diagnostique qui résulte, lorsque sont utilisées des échelles d'évaluation classiques, de la cotation d'items non discriminants entre symptômes dépressifs à proprement parler et symptômes liés à l'existence d'une symptomatologie négative et/ou aux effets secondaires des antipsychotiques, notamment sur la motricité et les fonctions cognitives. Pour tenir compte de cette spécificité, des échelles de dépression ont été spécifiquement élaborées, comme la *Calgary depression scale for schizophrenics* (CDSS) et la *Psychotic depression scale* (PDS).

Calgary depression scale for schizophrenics (CDSS)

Développé par Addington [1], cet instrument semi-structuré a été construit à partir de la sélection d'items issus de l'échelle *Hamilton depression rating scale* (HDRS) et du *Present state examination* (PSE). Une première analyse factorielle a permis de sélectionner 11 items, réduits secondairement à 9 (humeur dépressive, désespoir, autodépréciation, idées de référence, culpabilité pathologique, dépression matinale, réveil précoce, idées suicidaires et dépression observée), cotés de 0 à 4. Les deux items supprimés ne contribuaient ni à la fidélité interne de l'échelle ni à sa capacité prédictive de dépression majeure. La CDSS est considérée comme l'outil de référence dans l'évaluation de la dépression chez le patient schizophrène. La CDSS a été traduite et validée en français [11]. Chez les patients schizophrènes, le score total de la CDSS n'est corrélé ni avec la symptomatologie négative ni avec la présence de symptômes extrapyramidaux, confirmant le caractère discriminant de l'échelle. En revanche, une corrélation a été retrouvée entre le score total de la CDSS et le score total à la PANSS ($r = 0,33$; $p < 0,01$), et les sous-scores de psychopathologie générale ($r = 0,39$; $p < 0,01$) et de symptomatologie positive ($r = 0,28$; $p < 0,05$) [40].

Psychotic depression scale (PDS)

Développée par Azorin [8], la PDS est composée de 32 items. L'analyse en composante principale a mis en évidence huit facteurs expliquant 71 % de la variance. Parmi les items de la PDS, ceux rattachés aux facteurs « humeur dépressive » (8 items) et « signes végétatifs » (3 items) permettent une évaluation de la dépression indépendamment des symptômes négatifs ou des symptômes extrapyramidaux. Le score global de la PDS est corrélé aux scores globaux de l'échelle de la *Montgomery*

and Asberg depression rating scale (MADRS) et de la *Hamilton depression rating scale* (HDRS).

Évaluation de l'anxiété

Les symptômes anxieux sont fréquemment retrouvés chez le patient souffrant de schizophrénie et sont fortement corrélés au niveau de qualité de vie [31]. L'anxiété peut s'inscrire dans le cadre d'un trouble anxieux caractérisé comorbide et/ou constituer une dimension symptomatique inhérente au trouble schizophrénique.

Compte tenu de l'hétérogénéité clinique des symptômes anxieux retrouvés chez le patient schizophrène et de leur intrication avec les autres dimensions symptomatiques, le biais de contamination diagnostique précédemment évoqué pour la dépression doit de la même façon être pris en compte dans leur évaluation. Dans la section psychopathologie générale de la PANSS, figure un item « anxiété », qui, dans les analyses factorielles, est regroupé avec la dépression dans un facteur global « dysphorie ».

Utilisation d'instruments non spécifiques à la schizophrénie

Les échelles d'anxiété *State trait anxiety inventory* (STAI), *Hamilton rating anxiety scale* (HAM-A) et la sous-échelle anxiété de l'*Hospital anxiety and depression scale* (HADS-A) ont été testées sur une population de soixante-dix patients schizophrènes. Les scores aux trois échelles étaient corrélés entre eux de manière significative. En revanche, en retenant les scores seuils habituels, les mesures de concordance diagnostique des scores retrouvés chez les patients schizophrènes avec les diagnostics de troubles anxieux caractérisés issus du MINI étaient basses [66].

Dans le cadre de l'anxiété sociale, les qualités psychométriques de la *Liebowitz social anxiety scale* en version autoquestionnaire (LSAS-SR) ont été évaluées chez 144 patients ayant présenté un premier épisode psychotique [62]. Les analyses factorielles ont permis de mettre en évidence une structure reposant sur trois dimensions expliquant 56 % de la variance : la performance publique, l'interaction sociale et l'observation par les autres. Les scores des trois dimensions étaient par ailleurs corrélés significativement avec la dimension dépression de la PANSS, indiquant une contamination possible avec d'autres dimensions symptomatiques.

Instruments spécifiques à la schizophrénie

Deux échelles spécifiques pour l'évaluation de l'anxiété chez le patient schizophrène ont été élaborées : la *Psychotic anxiety scale* (PAS) et l'*échelle anxiété schizophrénie* (EAS).

La PAS, constituée de 18 items dont l'intensité est cotée de 0 à 6, a été validée sur une population de quarante-cinq patients schizophrènes. Cette échelle évalue l'anxiété selon quatre axes : la sévérité de la symptomatologie, le mode évolutif, le caractère hétéro- et auto-agressif. Un score seuil de 34 permet de considérer un patient schizophrène comme présentant une symptomatologie anxieuse significative [13].

L'EAS, initialement construite à partir de 29 items, a été modifiée par retrait de cinq d'entre eux après évaluation de ses propriétés psychométriques sur une population de 147 patients schizophrènes. L'analyse factorielle a révélé une structure en trois dimensions : anxiété exprimée et perçue (14 items), symptômes somatiques (7 items) et anxiété et environnement (3 items) [12].

Échelles d'évaluation de la catatonie

La catatonie est un syndrome transnosographique qui se rencontre principalement dans certaines formes sévères de dépression, seules 10 à 15 % des catatonies étant retrouvés dans la schizophrénie. La difficulté de son évaluation dans la schizophrénie est essentiellement due à la confusion possible avec certains symptômes extrapyramidaux iatrogènes [67].

Modified Rogers scale (MRS)

La MRS est une adaptation de la méthode de cotation des troubles moteurs chez les patients présentant des troubles psychiatriques, conçue par Rogers [48]. Les troubles y sont quantifiés grâce à une échelle dont la cotation est réalisée lors d'un examen clinique standard.

L'échelle initiale développée par Rogers a été modifiée par ajout d'items plus spécifiques à la catatonie, quantifiables selon leur intensité (0, 1 ou 2 ; score total variant de 0 à 36), permettant ainsi une meilleure différenciation entre les symptômes extrapyramidaux et catatoniques.

Bush-Francis catatonia rating scale (BFCRS)

En 1996, Bush a proposé une première version à 14 items, le *Bush-Francis catatonia screening instrument* (BFCSI) [19]. Le diagnostic de catatonie pouvait être porté en présence d'au moins deux des quatorze signes listés sur une durée minimum de vingt-quatre heures. Les 14 items du BFCSI ont été secondairement complétés par 9 items supplémentaires pour former la *Bush-Francis catatonia rating scale* (BFCRS). La BFCRS est l'échelle la plus couramment utilisée en recherche et reste le standard de l'évaluation en pratique clinique, notamment pour mesurer la réponse aux traitements [67]. Wong et al. [72] ont analysé la BFCRS sur une population de 225 patients souffrant de schizophrénie. À partir d'une analyse de Rash, une version à 20 items cotés de façon binaire a été finalement développée, la *Bush-Francis Catatonia rating scale, revised version* (BFCRS-R).

Northoff catatonia rating scale (NCRS)

La NCRS est une échelle à 40 items cotés de 0 à 2, accordant une place importante aux symptômes affectifs ainsi qu'à l'hyperkinésie extrapyramidale telle qu'elle a été décrite par Kahlbaum. Les items de la NCRS se répartissent en trois catégories : symptômes moteurs (13 items), symptômes affectifs (12 items) et comportements (15 items) [53]. La présence d'au moins un item de chaque catégorie est requise pour poser le diagnostic de catatonie.

Braunig catatonia rating scale (BCRS)

La BCRS est une échelle dont les items sont répartis en 16 signes moteurs et 5 signes comportementaux, tous cotés sur une échelle de 0 à 4. La présence et la sévérité des symptômes sont évaluées lors d'un entretien semi-structuré de 45 minutes. Le diagnostic de catatonie est porté en présence d'au moins quatre symptômes, d'intensité modérée à sévère, c'est-à-dire cotée supérieure ou égale à 2 [17].

Échelles d'évaluation des prodromes

Le repérage précoce des troubles schizophréniques représente un enjeu majeur : détecter suffisamment tôt l'apparition du trouble et proposer une prise en charge psychothérapique, cognitive et/ou médicamenteuse adaptée permet en effet de préserver au mieux les capacités fonctionnelles et l'autonomie du patient à moyen et long termes. De nombreuses équipes ont dès lors élaboré des outils d'évaluation spécifiques des stades précoces de la schizophrénie, et en particulier de la phase prodromique. Ces instruments se répartissent en outils d'évaluation rétrospectifs des premiers signes de la maladie, et en outils d'évaluation prospectifs qui ont pour objet le repérage des signes prodromiques et l'identification des sujets à risque de développer un trouble psychotique [24].

Instruments d'évaluation rétrospectifs

Les principaux instruments sont l'*Instrument for the retrospective assessment of the onset schizophrenia* (IRAOS), le *Symptom onset schizophrenia* (SOS) et la *Nottingham onset schedule* (NOS).

Instrument for the retrospective assessment of the onset schizophrenia *(IRAOS)*

L'IRAOS est un entretien semi-structuré composé de cinq sections et d'une évaluation du temps de passation. Le recueil des informations est réalisé auprès du patient et de son entourage [29].

Symptom onset schizophrenia *(SOS)*

Le SOS est un outil permettant la caractérisation et la datation du début symptomatique de la maladie schizophrénique. L'évaluation est réalisée par exploration de 16 items regroupés en quatre catégories : symptômes négatifs (4 items), symptômes positifs (2 items), symptômes généraux (8 items) et désorganisation (2 items). Cet outil, validé sur une population

de 35 sujets, présente une bonne fiabilité interjuge et un coefficient de corrélation intraclasse (ICC) de 0,97 pour l'évaluation du début du trouble [60].

Instruments d'évaluation prospectifs

Parmi les instruments de repérage précoce, les outils structurés sont : la *Comprehensive assessment of at risk mental state* (CAARMS), la *Bonn scale for the assessment of basic symptoms* (BSABS) et le *Structured interview for prodromal symptoms* (SIPS).

Comprehensive assessment of at risk mental state *(CAARMS)*

La CAARMS, développée par l'équipe de Mc Gorry en Australie, traduite en français et validée par Krebs et al. [37], permet d'évaluer les symptômes prédictifs d'un premier épisode psychotique et ainsi d'identifier les sujets considérés à « ultra-haut risque » (UHR) de présenter un tel épisode. La CAARMS se compose de 27 items répartis en sept catégories : symptômes positifs, modifications cognitives concernant l'attention et/ou la concentration, perturbations émotionnelles, symptômes négatifs, changements comportementaux, changements moteurs et/ou physiques, et psychopathologie générale. Les patients identifiés par la CAARMS comme à UHR ont un risque relatif de 12,44 (IC à 95 % = [1,5-103,41]) de développer une psychose dans les six mois, en comparaison aux sujets UHR « négatifs » [73]. Une étude réalisée auprès de 223 patients souffrant de schizophrénie a retrouvé une bonne consistance interne (alpha de Cronbach à 0,85), l'analyse en composante principale ayant révélé une structure factorielle en trois dimensions (dimension interpersonnelle négative, désorganisation comportementale/cognitive/communicationnelle, instabilité affective). La dimension désorganisation est associée de façon significative avec la survenue à un an d'un épisode psychotique (HR = 1,52, IC à 95 % = [1,01-2,3]) [61].

Bonn scale for the assessment of basic symptoms *(BSABS)*

La BSABS évalue 66 expériences subjectives anormales, mais d'une intensité ne permettant pas de les définir comme symptômes psychotiques, regroupées en 5 clusters. Cette échelle a un taux de sensibilité élevé (0,9), un pouvoir de prédiction négatif élevé (0,96) et un faible pourcentage de fausse prédiction négative (1,3 %). La spécificité de cet outil (0,59) et son pouvoir de prédiction positif (0,7) sont moindres [36].

Structured interview for prodromal symptoms *(SIPS)*

La SIPS est un entretien semi-structuré permettant de déterminer si un sujet présente ou non les critères prodromiques de schizophrénie. La SIPS se compose du *Schizotypal personality disorder checklist*, d'un questionnaire sur l'histoire familiale, de la version à ancrage de la GAF (*Global assessment of functionning scale*), du POPS (*Presence of psychotic syndrome*), de la COPS (*Criteria of prodromal syndromes*) et de la SOPS (*Scale of prodromal symptoms*).

La COPS est un regroupement de définitions opérationnelles faisant référence aux trois syndromes prodromiques : présence de symptômes psychotiques francs qui sont trop brefs et trop épisodiques pour constituer un vrai syndrome psychotique ; symptômes positifs atténués ; déclin fonctionnel avec la présence d'un risque génétique. La SOPS est une échelle permettant d'évaluer la sévérité des symptômes prodromiques, qui se compose de 19 items cotés de 0 à 6, et répartis en quatre domaines : symptômes positifs (5 items), symptômes négatifs (6 items), symptômes généraux (4 items) et désorganisation (4 items) [51].

Autres échelles

En marge de ces évaluations, Chapman et al. [21, 22, 27] se sont intéressés à d'autres dimensions pouvant être envisagées comme des symptômes prédictifs de l'émergence ultérieure d'un trouble schizophrénique, les *fausses croyances*, les *distorsions perceptives* et l'*anhédonie physique et sociale* :

– la *Magical ideation scale* (MIS) est constituée de 30 items permettant d'évaluer l'adhésion du sujet aux croyances considérées comme fausses ou bizarres au regard des normes culturelles conventionnelles. Le sujet répond à chaque item par vrai ou faux selon ce qu'il considère correspondre à sa propre expérience. Plus le sujet adhère aux fausses croyances, plus le score est élevé ;

– la *Perceptual aberration scale* (PAS) comporte 35 items, dont 28 permettent de mesurer la distorsion perceptive de son propre corps, et 7 évaluent d'autres types de distorsions perceptives. La MIS et la PAS ont été traduites en français [26] ;

– la *Physical anhedonia scale* (PhA) est un autoquestionnaire permettant d'évaluer les traits d'anhédonie physique. Elle comprend 61 items qui portent sur le plaisir éprouvé lors d'activités physiques ou lors d'expériences tactiles, olfactives, visuelles, auditives ou gustatives. Plus le score total est élevé, plus le patient est anhédonique ;

– la *Social anhedonia scale* (SAS) est un autoquestionnaire permettant d'évaluer l'anhédonie sociale, et composé de 40 items portant principalement sur les relations interpersonnelles. La PhA et la SAS ont été traduites en français et validées sur une population de 51 patients schizophrènes et 72 sujets témoins [7]. Les auteurs recommandent de faire passer ces quatre échelles de manière concomitante.

Évaluation de l'*insight*

La prise en compte des capacités d'*insight* est essentielle dans la prise en charge des patients schizophrènes. Le défaut d'*insight*, défini par l'absence de prise de conscience des troubles et/ou de leur cause [57], est fortement lié à la mauvaise observance thérapeutique et par conséquent à un plus mauvais pronostic à long terme. Certaines échelles non spécifiques permettent d'évaluer l'*insight*, comme par exemple l'item G12 de la PANSS ou l'item 17 de la HAMD, mais des échelles plus spécifiques existent, évaluant les différentes dimensions de l'*insight* chez les patients schizophrènes.

Scale to assess unawareness of mental disorder (SUMD)

La SUMD est une échelle d'hétéro-évaluation permettant d'évaluer l'*insight* selon les trois dimensions proposées par Amador et al. [6], conscience de la maladie, conscience de la nécessité d'un traitement psychotrope et conscience des conséquences sociales de la maladie. La SUMD se compose de 20 items évaluant :

– l'*insight* « global » (3 items) : conscience des troubles mentaux, conscience de l'effet thérapeutique des médicaments, conscience des conséquences sociales des troubles ;

– l'*insight* des symptômes (17 items), avec quatre sous-échelles : manque actuel de conscience des symptômes, manque passé de conscience des symptômes, erreur actuelle d'attribution des symptômes et erreur passée d'attribution des symptômes.

Chaque item se cote sur une échelle allant de 1 à 5 (plus le score est élevé, moins le patient a conscience de ses troubles), avec la possibilité de coter 0 lorsque l'item n'est pas applicable. La traduction en français et la validation de la version 3.1 révisée de la SUMD anglaise ont été réalisées par Paillot et al. en 2010 [57].

Beck cognitive insight scale (BCIS)

La BCIS est un autoquestionnaire permettant d'évaluer l'*insight* d'un point de vue cognitif (distorsion dans l'interprétation des expériences) chez les patients psychotiques. La BCIS évalue la capacité des patients à détecter et à corriger leurs erreurs d'interprétation.

La BCIS se compose de deux sous-échelles qui évaluent la capacité à reconnaître ses erreurs (« *self-reflectiveness* », 9 items) et la certitude que l'on porte sur ses jugements et croyances (« *self-certainty* », 6 items). Le patient doit, pour chacun des 15 items, indiquer s'ils sont représentatifs ou non de sa manière de fonctionner en cotant son degré d'accord sur une échelle en 4 points. La soustraction de ces deux échelles permet d'aboutir à un score composite évaluant le niveau d'*insight* cognitif. La validation de la version française a été réalisée par Favrod et al. en 2008 [28] sur un échantillon de 158 patients souffrant de schizophrénie ou d'un trouble schizo-affectif.

Évaluation des fonctions cognitives

Les déficits cognitifs sont présents chez environ 85 % des patients atteints de schizophrénie [58]. Ces déficits sont fortement corrélés au fonctionnement social et global des patients et constituent, lors du premier épisode, un facteur prédictif de l'évolution de la maladie sur le long terme. Les déficits cognitifs rencontrés chez les patients schizophrènes peuvent toucher de

nombreuses fonctions (mémoire : épisodique, de travail, sémantique… ; fonctions exécutives : flexibilité, inhibition, planification… ; capacités attentionnelles ; vitesse de traitement), avec des altérations très variables d'un sujet à l'autre. Plusieurs échelles et batteries de tests neuropsychologiques ont été spécifiquement développées pour l'évaluation des patients souffrant de schizophrénie.

Batteries neuropsychologiques

Brief assessment of cognition in schizophrenia *(BACS)*

La BACS, développée par Keefe et al. [33], permet d'évaluer la mémoire verbale par apprentissage d'une liste de quinze mots répétée cinq fois, la mémoire de travail par classement dans un ordre croissant d'une séquence de chiffres, les fonctions motrices par une tâche de manipulation de jetons et une tâche de correspondance entre des symboles et des chiffres, la fluence verbale, et le fonctionnement exécutif par une adaptation de la tour de Londres. Sa passation est relativement rapide, d'environ 35 minutes. La BACS a été traduite en français [16].

MATRICS consensus cognitive battery *(MCCB)*

Le *National institute of mental health* (NIMH) est à l'origine du projet gouvernemental, académique et industriel *Measurement and treatment research to improve cognition in schizophrenia* (MATRICS). Ce projet a pour objectif d'isoler différents profils cognitifs dysfonctionnels chez les patients schizophrènes (démembrement phénotypique) et secondairement de développer des molécules susceptibles d'améliorer ces altérations [49]. Dans ce but, une batterie d'évaluation cognitive a été élaborée, la MCCB. Il n'existe pas à ce jour de version française validée.

La MCCB est composée de 10 tests évaluant sept domaines cognitifs : la vitesse de traitement (partie A du *Trail making test* ; tâche de symboles de la BACS ; fluences catégorielles - animaux), l'attention/vigilance (version paires identiques du *Continuous performance test*), la mémoire de travail verbale et non verbale (empan spatial et séquences lettres-chiffres de la *Weschler Memory Scale 3rd edition*), l'apprentissage verbal (rappel immédiat du *Hopkins verbal learning test-revised*), l'apprentissage visuel (*Brief visuospatial memory test – revised*), le raisonnement et la résolution de problèmes (le sous-test des labyrinthes de la *Neuropsychological assessment battery*) et la cognition sociale (gestion des émotions du *Mayer-Salovey-Caruso emotional intelligence test*). La durée de passation de cette batterie est d'environ 65 minutes [55].

La sélection des dix tests composant cette batterie a été faite sur les critères de fidélité test-retest après quatre semaines, de qualité de standardisation des tests, de représentativité du fonctionnement en vie quotidienne, de sensibilité aux agents pharmacologiques et de facilité d'utilisation [55].

Étant donné le faible nombre de batteries de tests neuropsychologiques spécifiquement développées pour l'évaluation des patients souffrant de schizophrénie, le recours aux tests neuropsychologiques standard est habituel [64].

Échelles

Subjective scale to investigate cognition in schizophrenia *(SSTICS)*

La SSTICS, élaborée par Stip et al. [68], est une évaluation subjective des altérations cognitives basée sur la perception qu'ont les patients de leurs déficits. Ce recueil, complémentaire à celui des données objectives, permet notamment, dans une perspective longitudinale, de suivre plus finement l'évolution du trouble [68].

La SSTICS est un autoquestionnaire à 21 items dont la cotation se fait par une échelle de Lickert en 5 points (allant de 0 « jamais » à 4 « très souvent »). Sept items permettent d'évaluer la mémoire épisodique, deux la mémoire sémantique, deux la mémoire de travail, cinq l'attention (distractibilité, alerte, attention focalisée, attention divisée, attention soutenue), trois les fonctions exécutives (planification, organisation, flexibilité), un le langage et un les praxies. La durée de passation de cette échelle est d'environ six minutes.

Schizophrenia cognition rating scale *(SCoRS)*

La SCoRS est une échelle permettant d'évaluer le fonctionnement cognitif des patients schizophrènes de manière écologique, en situations de vie quotidienne, à partir des informations recueillies auprès du patient et de son entourage [34].

La SCoRS se compose de 18 items permettant d'évaluer l'attention, la mémoire, le raisonnement et la résolution de problèmes, la mémoire de travail, la production langagière et les habiletés motrices. Chacun des items est coté sur une échelle de Lickert en quatre points. Cette échelle prend en compte la sévérité du déficit cognitif, ainsi que sa répercussion sur la vie quotidienne. La durée de passation de la SCoRS est d'environ 30 minutes.

Échelles de mesure du handicap psychique et du retentissement fonctionnel et social

La schizophrénie est associée à un retentissement social majeur dont les déterminants sont multiples et dont la mesure a fait l'objet de nombreux travaux depuis les années 1950. Plus récente, la notion de *handicap psychique*, non spécifique à la schizophrénie, tente de rendre compte du retentissement fonctionnel de la maladie mentale, y compris sur le plan social. Le handicap psychique peut être défini comme « une situation prolongée ou intermittente de difficultés dans l'accomplissement des activités domestiques, sociales et citoyennes dans un environnement donné [secondaire à] un trouble du développement ou une maladie mentale » [9].

La mesure du handicap psychique des patients souffrant de schizophrénie est essentielle dans l'évaluation de la maladie et de sa prise en charge. Certains outils non spécifiques à la schizophrénie peuvent être utilisés, tels que l'échelle d'*évaluation globale du fonctionnement* (EGF), intégrée au DSM dont elle constitue l'axe 5 [15], ou l'échelle d'évaluation des incapacités de l'OMS (http://www.who.int/icidh/whodas). D'autres instruments ont été spécifiquement développés pour la pathologie schizophrénique. Nous nous limiterons ici aux outils dont la version française a fait l'objet d'une étude psychométrique. En effet, en plus des ambiguïtés d'ordre linguistique, les disparités de prise en charge médico-sociale de la schizophrénie d'un pays à l'autre imposent théoriquement d'étudier les propriétés psychométriques, et notamment la structure factorielle, de ces outils dans le pays où ils sont destinés à être utilisés.

Échelle d'évaluation globale du fonctionnement

L'EGF est destinée à évaluer le fonctionnement général d'un sujet le long d'un continuum allant de 1 (individu présentant une maladie mentale sévère) à 90 (individu indemne de symptômes psychiatriques). L'échelle est divisée en dix niveaux de fonctionnement. Le niveau 91-100 correspond à un niveau supérieur de fonctionnement dans un grand nombre d'activités. Le niveau intermédiaire (51-60) correspond à des symptômes d'intensité moyenne (par exemple émoussement affectif, prolixité circonlocutoire, attaques de panique épisodiques) ou à des difficultés d'intensité moyenne dans le fonctionnement social, professionnel ou scolaire (par exemple peu d'amis, conflits avec les collègues de travail). Le niveau bas (11-20) correspond à un risque auto- ou hétéro-agressif, à une incapacité temporaire à maintenir une hygiène corporelle minimum ou à une altération massive de la communication (par exemple incohérence indiscutable ou mutisme). La fidélité interjuge est considérée comme satisfaisante avec des coefficients de corrélation intraclasse allant de 0,61 à 0,91 en fonction de la population étudiée [15].

Échelles de rémission fonctionnelle

L'évolution des traitements permet aujourd'hui de mieux contrôler les symptômes psychotiques et de se fixer la rémission comme objectif thérapeutique. La rémission symptomatique dans la schizophrénie se définit par la « persistance d'une symptomatologie stable au moins six mois durant, mais les symptômes sont modérés, non envahissants et non pénibles pour le patient, lui permettant d'interagir sur le plan social et ce, pendant une période suffisamment longue » [5], mais cette définition ne prend pas en compte la rémission fonctionnelle des patients. Afin de valider un tel concept, des instruments d'évaluation de la rémission fonctionnelle ont été mis au point.

La *Functional remission of general schizophrenia scale* (FROGS) ou *échelle de rémission fonctionnelle de la schizophrénie* (ERFS) a été conçue par le *Functional remission observatory group in schizophrenia* (FROGS) composé de quatorze psychiatres français. Cette échelle a pour vocation d'être utilisée non seulement dans les études cliniques, mais également par les soignants en pratique quotidienne [47]. La FROGS a été élaborée

en se référant à un modèle de rémission fonctionnelle en cinq domaines : vie quotidienne, activités, qualité d'adaptation, vie relationnelle, santé et traitement. Elle comporte 19 items cotés de 1 à 5, 5 indiquant la meilleure récupération fonctionnelle possible.

La validation métrologique de la FROGS a été réalisée sur 432 patients schizophrènes selon les critères du DSM-IV-TR, âgés en moyenne de 36 ans et en rémission depuis au moins six mois [42]. La FROGS permet notamment d'évaluer l'efficacité des traitements sur le plan fonctionnel, social et personnel avec une bonne stabilité dans le temps.

World health organization disability assessment schedule II (WHODAS II)

La WHODAS-II est issue de la Classification internationale du fonctionnement, de la santé et du handicap établie par l'OMS (http://www.who.int/icidh/whodas). Elle comprend 36 items déclinés en trois versions différentes selon que l'échelle est remplie par le patient sans aide, avec aide ou par les proches. Ces items sont regroupés en six domaines : compréhension et communication, déplacements, soins personnels, relations avec autrui, activités sociales (logement, travail) et participation sociale. Bien que cet outil ait démontré une fiabilité interjuge satisfaisante dans le cas de patients schizophrènes, il est généralement considéré comme peu adapté à un contexte clinique, car nécessitant une coopération importante de la part du patient [23]. La comparaison avec d'autres outils plus spécifiques tels que le *Life skills profile* ou la *Health of the nation outcome scale* suggère que la *WHODAS-II* peut sous-estimer le retrait social ou les difficultés rencontrées dans la gestion d'un budget ou le maintien de soins corporels [23].

Life skills profile

Le *Life skills profile*, traduit et validé en français par Mohr et al. [52] sous le nom de « Profil de compétences de vie », est un questionnaire développé en Australie à la fin des années quatre-vingt par Rosen et al. [63] pour évaluer l'adaptation sociale des patients souffrant de schizophrénie. La version originale comporte 39 items rédigés de façon à pouvoir être renseignés rapidement (en 5 à 10 minutes) par des non-cliniciens sur la base de comportements observables. Le *Life skills profile* a montré sa capacité prédictive vis-à-vis des réhospitalisations, de l'inactivité professionnelle ou de la nécessité d'un lieu de vie protégé. Il a été traduit en plusieurs langues et des versions abrégées à 16 puis 20 items ont été développées. Les qualités psychométriques de la version française du *Life skills profile* ont été examinées auprès de 175 patients souffrant de schizophrénie, dont seulement 39 % étaient hospitalisés [52].

Health of the nation outcome scale (HoNOS)

L'HoNOS est un instrument d'hétéro-évaluation développé par Wing et al. [71] à l'instigation du *Royal College of Psychiatrists* au Royaume-Uni. Il s'agissait de mettre à disposition des cliniciens et des chercheurs un outil couvrant une large gamme de symptômes, simple d'utilisation et sensible au changement. L'HoNOS comporte douze énoncés regroupés en quatre dimensions putatives : les problèmes de comportement (agitation, auto-agressivité, troubles liés à une substance), les handicaps (troubles cognitifs, handicap physique), les symptômes (symptômes positifs, dépression, autres) et les problèmes sociaux (relations sociales, vie quotidienne, conditions de vie, occupations). Pour chaque énoncé, la gravité d'un éventuel problème est cotée sur une échelle de 0 (aucun problème) à 4 (problème grave).

Les qualités psychométriques de la version française de l'HoNOS ont été étudiées par une équipe québécoise [43]. Chaque énoncé apporte un contenu singulier qui ne contribue pas à la variance commune de l'échelle. En d'autres termes, la version française de l'HoNOS apparaît plus comme un instrument permettant de passer en revue plusieurs catégories de problèmes que comme une échelle susceptible de mesurer un retentissement fonctionnel global.

Échelle d'autonomie sociale (EAS)

L'EAS est une échelle française d'hétéro-évaluation du niveau d'autonomie des personnes souffrant de maladies psychiatriques chroniques développée par Leguay et al. [45]. Un des principes mis en avant par les auteurs est de considérer l'autonomie « de fait » et non potentielle. L'EAS comporte 17 items regroupés

en cinq dimensions à 3 ou 4 items : soins personnels, gestion de la vie quotidienne, gestion des ressources, relations avec l'extérieur, vie affective et relations sociales. Les qualités psychométriques de l'EAS ont été étudiées sur une population de 149 patients dont 53 patients souffraient de schizophrénie. L'analyse en composante principale a permis d'extraire un facteur principal regroupant les dimensions « soins personnels », « gestion de la vie quotidienne » et « relations avec l'extérieur » et expliquant plus de 60 % de la variance.

Questionnaire de fonctionnement social (QFS)

Le QFS a été développé par une équipe suisse [74]. Il s'agit d'un outil d'auto-évaluation comportant 16 items destinés à explorer d'une part la fréquence de certains comportements sociaux et d'autre part la satisfaction que le patient en retire. Sont couverts les huit domaines suivants : activités en lien avec le travail, vie quotidienne, loisirs, relations familiales et de couple, relations extrafamiliales, gestion financière et administrative, santé générale, vie collective. Le temps de passation est d'environ 10 minutes. Les propriétés psychométriques du QFS ont été étudiées sur une population de 176 patients (dont 52 patients psychotiques) et 281 témoins. Le QFS était suffisamment sensible pour discriminer les patients des témoins, mais également les patients entre eux en fonction du diagnostic. À partir de cette étude, les auteurs du QFS ont proposé des normes qui, comme nous l'indiquions en préambule, sont à considérer avec prudence car obtenues en Suisse et non nécessairement extrapolables aux sujets résidant en France [74].

Social adjustment scale II (SAS-II)

La SAS-II, qui vise à mesurer le fonctionnement social de patients schizophrènes suivis en ambulatoire, a été développée par Schooler et al. [65] à partir d'une première version conçue pour être utilisée chez des patients déprimés. La SAS-II comporte 57 items regroupés en neuf sous-échelles : travail, cohabitation avec la principale personne du foyer, sexualité, relations parentales, relations avec la famille éloignée, loisirs et relations sociales, relations amoureuses, bien-être personnel et adaptation générale. Chaque item est évalué sur une échelle en 5 points au cours d'un entretien semi-structuré de 30 à 60 minutes. Les qualités psychométriques de la version française ont été évaluées par une équipe québécoise [69].

Échelles de qualité de vie

La qualité de vie est un concept multidimensionnel qui par la globalité de son approche est difficile à définir de manière univoque. La santé représente une des dimensions de ce concept. Les liens étroits qui unissent qualité de vie et prise en charge thérapeutique font de ce concept un paramètre indispensable à évaluer.

La S-QoL, autoquestionnaire développé par Lançon et al. [41], permet d'évaluer la qualité de vie subjective des patients souffrant de schizophrénie. Ce questionnaire composé de 41 items se réfère à l'approche de Calman [20] selon laquelle « la qualité de vie est la différence entre les attentes de la personne et ce qu'elle expérimente dans la vie ».

Il existe d'autres échelles spécifiques à l'évaluation de la qualité de vie chez les patients schizophrènes, comme la SOL (*Schizophrenia quality of life*) [50], ou la version brève de la QoLI (*Brief quality of life interview*) [39].

Conclusion

Depuis une vingtaine d'années, on observe une multiplication des outils d'évaluation psychométrique destinés aux patients souffrant de schizophrénie. Utilisables en pratique clinique quotidienne, ils ont surtout été développés dans une perspective de recherche, en tentant de rendre compte de l'hétérogénéité du trouble et de permettre un démembrement phénotypique préalable à l'identification de sous-groupes cliniques partageant des mécanismes étiopathogéniques communs.

Parmi ces différents instruments d'évaluation, deux approches sont en plein essor :

– les échelles à visée prédictive ciblant les populations à haut risque, avec pour objectif de débuter des prises en charge thérapeutiques (psychothérapique, cognitive et/ou médicamenteuse) plus précocement et ainsi de tenter de réduire le handicap initial dont les conséquences fonctionnelles à long terme peuvent être définitives ;

– les échelles de fonctionnement global et de rémission fonctionnelle qui, par leur approche plus écologique, en situations cliniques « réelles », permettent notamment de mesurer de façon plus globale les bénéfices des traitements antipsychotiques.

Références

1. Adddington D, Addington J, Schissel B. A depression rating scale for schizophrenics. Schizophrenia Research, 1990, *3* : 247-251.
2. Andreasen NC. Thought, language and communication disorders I - Clinical assessment, definition of terms and evaluation of their reliability. Arch Gen Psychiatry, 1979, *36* : 1315-1321.
3. Andreasen NC. The scale for the assessment of negative symptoms (SANS). Iowa City, The University of Iowa, 1983.
4. Andreasen NC. The scale for the assessment of positive symptoms (SAPS). Iowa City, The University of Iowa, 1984.
5. Andreasen NC, Carpenter WT, Kane JM et al. Remission in schizophrenia : proposed criteria ant rationale for consensus. Am J Psychiatry, 2005, *162* : 441-449.
6. Armador XF, Strauss DH, Yale SA et al. Assessment of insight in psychosis. Am J Psychiatry, 1993, *150* : 873-879.
7. Assouly-Besse F, Dollfus S, Petit M. Traduction française des questionnaires d'anhédonie sociale et physique de Chapman : validation de la traduction française à partir de témoins et de patients schizophrènes. Encephale, 1995, *21* : 273-284.
8. Azorin JM, Philippot P, Blin O. Discrimination between depressive, positve and negative symptoms in schizophrenia : construction and validation of the « psychotic depression scale ». Neuropsychopharmacolo, 1994.
9. Barreyre J-Y, Makdessi Y. Recherche Documentaire : « handicap d'origine psychique et évaluation des situations ». Ile-de-France, Délégation ANCREAI, CEDIAS, décembre 2007.
10. Bazin N, Lefrere F, Passerieux C et al. Troubles formales de la pensée : traduction française de l'échelle d'évaluation de la pensée, du langage et de la communication. Encephale, 2002, *28* : 109-119.
11. Bernard D, Lançon C, Auquier P et al. Calgary Depression Scale for Schizophrenia : a study of the validity of a french version in a population of schizophrenic patients. Acta Psychiatr Scand, 1998, *97* : 36-41.
12. Blanc O. Validation of new anxiety scale in schizophrenia (EAS scale). Schizophr Res, 2008, *102 (Suppl. 2)* : 224.
13. Blin O, Azorin JM, Lecrubier Y et al. Psychotic Anxiety Scale (PAS) : évaluation de la fidélité intercotateurs et analyse factorielle des correspondances. Encephale, 1989, *15* : 543-547.
14. Boyer P, Lecrubier Y. Fiche descriptive et traduction française de la SAPS. Psychiatrie et Psychobiologie, 1987, *6* : 425-438.
15. Boyer P. L'échelle d'évaluation globale du fonctionnement. *In* : JD Guelfi. L'évaluation clinique standardisée en psychiatrie. Tome I. Paris, Éditions médicales Pierre Fabre, 1993.
16. Bralet MC, Navarre M, Eskenazi AM et al. Intérêt d'un nouvel instrument dans l'évaluation cognitive dans la schizophrénie. Encephale, 2008, *34* : 557-562.
17. Braunig P, Kruger S, Shugar G et al. The catatonia rating scale I - development, reliability, and use. Compr Psychiatry, 2000, *41* : 147-158.
18. Burisch M. Approaches to personality inventory construction. American Psychologist, 1984, *39* : 214-227.
19. Bush G, Fink M, Petrides G et al. Catatonia. Rating scale and standardized examination. Acta Psychiatr Scand, 1996, *93* : 129-136.
20. Calman KC. Quality of life in cancer patients : an hypothesis. J Med Ethics, 1984, *18* : 124-127.
21. Chapman LJ, Chapman JP, Raulin ML. Scales for physical and social anhédonie. J Abnorm Psychol, 1976, *85* : 374-382.
22. Chapman LJ, Chapman JP, Raulin ML. Body – image aberration in schizophrenia. J Abnorm Psychol, 1978, *87* : 399-407.
23. Chopra PK, Couper JW, Herrman H. The assessment of patients with long-term psychotic disorders : application of the who disability assessment schedule II. Aust N Z J Psychiatry, 2004, *38* : 753-759.
24. Delamillieure P, Couleau M, Dollfus S. Approches cliniques et diagnostiques des premiers episodes psychotiques. Ann Med Psychol, 2009, *167* : 79-85.
25. Dollfus S, Everitt B. Symptom structure in schizophrenia : two-, three- or four-factor models ? Psychopathology 1998, *31* : 120-130.
26. Dumas P, Saoud M, Gutknecht C. Traductions et adaptations françaises des questionnaires d'idéation magique (MIS, Eckblad et Chapman, 1983) et d'aberrations perceptives (PAS, Chapman et al. 1978). Encephale, 1999, *25* : 422-428.
27. Eckbald ML, Chapman LJ. Magical Ideation as an indicator of schizotipy. J Consult Clin Psychol, 1983, *51* : 215-225.
28. Favrod J, Zimmermann G, Raffard S et al. The Beck Cognitive insignt scale in outpatient with psychotic disorders : further evidence from a french-speaking sample. The Canadian Journal of Psychiatry, 2008, *53* : 783-787.
29. Hafner H, Riecher-Rossler A, Hambrecht M et al. IRAOS : an instrument for the assessment of onset and early course of schizophrenia. Schizophr Res, 1992, *6* : 209-223.
30. Houenou J, Szöke A, Méary A et al. Caractéristiques psychométriques de la version française de Signs and Symptoms of Psychotic Illness scale (SSPI). Encephale, 2007, *33* : 744-750.
31. Huppert JD, Smith TE. Longitudinal analysis of subjective quality of life in schizophrenia : Anxiety as the best symptom predictor. J Nerv Ment Dis, 2001, *189* : 669-675.
32. Kay SR, Fisbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull, 1987, *2* : 261-276.

33. KEEFE RSE, GOLBERG TE, HARVEY PD et al. The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia : reliability, sensibility, and comparison with a standard neurocognitive battery. Schizophr Res, 2004, *68* : 283-297.
34. KEEFE RSE, POE M, WALKER TM et al. The schizophrenia cognition rating scale : an interview-based assessment and its relationship to cognition, real-worldfunctionning, and functional capacity. Am J Psychiatry, 2006, *163* : 426-432.
35. KIM SW, KIM SJ, YOON BH et al. Diagnostic validity of assessment scales for depression in patients with schizophrenia. Psychiatry Res, 2006, *144* : 57-63.
36. KLOSTERKÖTTER J, HELLMICH M, SCHULTZ-LUTTERF F. Is the diagnosis of schizophrenic illness possible in the initial prodromal phase to the first psychotic manifestation ? Fortschi Neurol Psychiatry, 2000, *68 (Suppl 1)* : S13-21.
37. KREBS O, KAZES M, WILLARD D et al. Psychiatric outpatient clinic for emerging psychological disorders (PREEP program) : validation of the French version of CAARMS. Schizophrenia research, 2006, *86 (Suppl 1)* : 80.
38. LANÇON C, AUQUIER P, LLORCA PM et al. Étude des propriétés psychométriques de la PANSS dans sa version française dans une population de patients schizophrènes. Encephale, 1997, *23* : 1-9.
39. LANÇON C, AUQUIER P, LAUNOIS R et al. Évaluation de la qualité de vie des patients schizophrènes : validation de la version courte de la QoLI. Encephale, 2000, *26* : 11-16.
40. LANÇON C, AUQUIER P, REINE G et al. Relationships between depression and psychotic symptoms of schizophrenia during an acute episode and stable period. Schizophrenia research, 2001, *47* : 135-40.
41. LANÇON C, REINE G, SIMEONI MC et al. Développement et validation d'un instrument d'auto-évaluation de la qualité de vie des patients souffrant de schizophrénie : la S-QoL. Encephale, 2007, *33* : 277-284.
42. LANÇON C, BAYLÉ FJ, LLORCA PM et al. Time-stability of the « Functional remission of general schizophrenia » (FROGS) scale. European Psychiatry, 2011, In Press.
43. LAUZON S, CORBIÈRE M, BONIN JP et al. Validation of the French version of the Health of the Nation Outcome Scales (HoNOS-F). Can J Psychiatry. 2001, *46* : 841-846.
44. LECRUBIER Y, BOYER P. Fiche descriptive et traduction française de la SANS. Psychiatrie et Psychobiologie, 1987, *2* : 414-423.
45. LEGUAY D, COCHET A, Matignon G et al. L'échelle d'autonomie sociale : premiers éléments de validation. Encephale, 1998, *24* : 108-115.
46. LIDDLE PF, BARNES RE. The subjective experience of deficit in schizophrenia. Comprehensive research, 1988, *29* : 157-164.
47. LLOARCA PM, LANÇON C, LANCRENON S et al. The « functional remission of general schizophreniatime-stability of the « functional remission of general schizophrenia » (FROGS) scale (FROGS) scale : development and validation of a new questionnaire. Schizophr Res, 2009, *113* : 218-225.
48. LUND CE, MORTIMER AM, ROGERS D et al. Motor, volitional and behavioural disorders in schizophrenia. 1 : assessment using the Modified Rogers Scale. Br J Psychiatry, 1991, *158* : 323-327.
49. MARDER SR, FENTON W, YOUENS K. Cognition in Schizophrenia – The Matrics Initiative. Am J Psychiatry, 2004, *161* : 25.
50. MARTIN P, CACI H, AZORIN JM et al. Création et validation d'un autoquestionnaire mesurant la qualité de vie de patients souffrant de schizophrénie : l'échelle schizophrenia quality of life (SOL). Encephale, 2005, *31* : 559-566.
51. MILLER TJ, MCGLASHAN H, ROSEN JL et al. Prodromal assessment with the Structured Interview for Prodromal Syndromes and the Scale of Prodromal Symptoms : predictive validity, interrater reliability and training to reliability. Schizophr Res, 2003, *29* : 703-715.
52. MOHR S, SIMON A, FAVROD J et al. Validation of the french version of the life skills profile with people suffering of schizophrenia. Encephale, 2004, *30* : 343-351.
53. NORTHOFF G, KOCH A, WENKE J et al. Catatonia as a psychomotor syndrome : a rating scale and extrapyramidal motor symptoms. Mov Disord, 1999, *14* : 404-416.
54. MOUAFFAK F, MORVAN Y, BANNOUR S et al. Validation de la version française de l'échelle abrégée d'appréciation psychiatrique étendue avec ancrage, BPRS-E(A). Encephale, 2010, *36* : 294-301.
55. NUECHTERLEIN KH, GREEN MF, KERN RS et al. The Matrics consensus cognitive battery, part 1 : test selection, reliability, and validity. Am J Psychiatry, 2008, *165* : 203-213.
56. OVERALL JE, GORHAM DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. Psychol Rep, 1962, *10* : 799-812.
57. PAILLOT C, INGRAND P, MILLET B. Traduction et validation de l'échelle d'évaluation de la conscience des troubles mentaux des patients schizophrènes : The scale to assess unawareness of mental disorder (SUMD). Encephale, 2010, *36* : 472-477.
58. PALMER BW, HEATON RK, PAULSEN JS et al. Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal ? Neuropsychology, 1997, 11 : 437-446.
59. PERALTA V, CUESTA MJ. How many and which are the psychopathological dimensions in schizophrenia ? Issues influencing their ascertainement. Schizophrenia Research, 2001, *49* : 268-285.
60. PERKINS DO, LESERMAN J, JARSKOG LF et al. Characterizing and dating the onset of symptoms in psychotic illness : the Symptom Onset in Schizophrenia (SOS) inventory. Schizophr Res, 2000, *44* : 1-10.
61. RABALLO A, NELSON B, THOMPSON A, YUNG A. The comprehensive assessment of at-risk mental states : from mapping the onset to mapping the structure. Schizophrenia Research, 2011, *127* : 107-14.
62. ROMM KL, ROSSBERG JI, BERG AO et al. Assessment of social anxiety in first episode psychosis using the Liebowitz Social Anxiety scale as a self-report measure. Eur Psychiatry, 2011, *26* : 115-121.
63. ROSEN A, HADZI-PAVLOVIC D, PARKER G. The Life Skills Profile : a measure assessing function and disability in schizophrenia. Schizophrenia Bulletin, 1989, *15* : 325-337.
64. SAOUD M, D'AMATO T. La schizophrénie de l'adulte : des causes aux traitements, Paris, Masson, 2006, 234 pages.

65. SCHOOLER N, HOGARTY GE, WEISSMAN MM. Social Adjustment Scale II. *In* : WA Hargreaves, CC Atkinson, JE Sorenson. Ressource materials for community mental health program evaluators. Washington, DC, 1979.
66. SEEDAT S, FRITELLI V, OOSTHUIZEN P et al. Maesuring anxiety in patients with schizophrenia. J Nerv Ment Dis, 2007, *195 :* 320-324.
67. SIEYNART P, ROYOSELEER J, DE FRYUYT J. Measuring catatonia : A systematic review of rating scales. J Affect Disord, 2011, *135* : 1-9.
68. STYIP E, CARON J, RENAUD S et al. Exploring cognitive complaints in schizophrenia : the subjective scale to investigate cognition in schizophrenia. Comp Psychiatry, 2003, *44* : 331-340.
69. TOUPIN J, CYR M, LESAGE AD et al. Validation d'un questionnaire d'évaluation du fonctionnement social des personnes ayant des troubles mentaux chroniques. Can J Commun Ment Health, 1993, *12* : 143-156.
70. VAN OS J, KAPUR S. Schizophrenia. Lancet, 2009, *374* : 635-645.
71. WING J, CURTIS RH, BEEVOR A. HoNOS - Health of the nation outcome scales : report on research and development. July 1993 - December 1995. London, Royal College of Psychiatrists, 1996.
72. WONG E, UNGVARI GS, LEUNG SK, TANG WK. Rating catatonia in patients with chronic schizophrenia : Rasch analysis of the Bush-Francis Catatonia Rating Scale. Int J Methods Psychiatr Res, 2007, *16* : 161-70.
73. YUNG AR, YUEN HP, MCGORRY PD et al. Mapping the onset of psychosis : the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. Aust N Z J Psychiatry, 2005, *39* : 964-71.
74. ZANELLO A, Weber ROUGET B, GEX-FABRY M et al. Validation du Questionnaire de fonctionnement social (QFS), un autoquestionnaire mesurant la fréquence et la satisfaction des comportements sociaux d'une population adulte psychiatrique. Encephale, 2006, *32* (1 Pt 1) : 45-59.

6

Qualité de vie et troubles schizophréniques

C. Soler, O. Andlauer et D. Sechter

Le concept moderne de qualité de vie est de plus en plus étudié au sein de la recherche médicale portant sur les pathologies évoluant au long cours, comme les troubles schizophréniques, dont les symptômes psychiques et comportementaux ont des conséquences dans tous les domaines de vie des sujets. L'amélioration de la qualité de vie de ces patients pourrait se révéler un objectif de soin plus approprié, car plus subjectif et plus global, que les objectifs de soins traditionnels (diminution de l'intensité de la symptomatologie, des rechutes, des hospitalisations…). Bien que cette notion soit encore en développement et souvent contestée, certains paramètres cliniques et paracliniques s'avèrent, au vu de la littérature, corrélés à la qualité de vie de ces patients.

Définition et applications du concept de qualité de vie

La qualité de vie correspond à la valeur qu'un sujet attribue à ses conditions d'existence sur une échelle de perfection, en réalisant une démarche intellectuelle aboutissant à un jugement sur sa vie. L'expression « qualité de vie subjective » peut paraître redondante, puisque la qualité de vie est unique et personnelle pour chaque individu. Cependant, certains auteurs préfèrent souligner la notion de subjectivité afin de faire clairement le distinguo avec la qualité de vie dite objective, qui repose sur des paramètres observables par un expert extérieur (statut sociodémographique, confort matériel et environnemental, santé…). En psychiatrie, il existe toujours une polémique puisque certaines études montrent l'existence d'une corrélation entre les qualités de vie objective et subjective [18], tandis que d'autres n'en retrouvent pas [6, 7].

Dans le domaine de la santé, le développement du concept de qualité de vie correspond à une évolution des objectifs des soins dispensés à la population, notamment dans le cadre de maladies invalidantes et évoluant sur de longues durées. Cette dynamique est impulsée par une prise de conscience des divergences d'opinion entre les soignants et les patients sur l'impact des symptômes d'une maladie dans les différents domaines de la vie et les attentes vis-à-vis des thérapeutiques [8, 20, 29]. En effet, traditionnellement, les professionnels de santé évaluent principalement les degrés d'atteinte fonctionnelle ou physiologique d'une affection qui ont souvent une valeur relative puisque comparés à une norme sociale. Par exemple, la majorité des essais cliniques évaluant l'efficacité de traitements chez les patients souffrant de schizophrénie comportent des critères d'évaluation objectifs (rémission, stabilisation, rechute, hospitalisation, intensité de la symptomatologie…), prenant ainsi peu en compte le point de vue des sujets quant à leur état, leurs conditions de vie, leurs attentes. La notion de qualité de vie peut donc être pertinente pour améliorer les soins en déterminant des objectifs thérapeutiques plus personnalisés.

En médecine, le concept est développé depuis une trentaine d'années et l'engouement est tel qu'un groupe de travail a été créé spécialement par l'OMS, le WHOQOL (*World health organization quality of life*). Ce dernier définit la qualité de vie comme « la

perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de sa culture et du système de valeurs dans lesquels il vit et en relation avec ses objectifs, ses normes et ses inquiétudes ». De nombreuses échelles d'évaluation de qualité de vie (génériques et spécifiques d'une pathologie) ont été élaborées à travers le monde, principalement dans les deux dernières décennies. Globalement, elles comprennent plusieurs dimensions censées recouvrir tous les domaines de la vie (l'état physique, les sensations somatiques, l'état psychologique, le statut professionnel…), évaluées à l'aide de critères objectifs ou subjectifs, selon les outils et les définitions de la qualité de vie adoptés par les auteurs.

Bien que le modèle conceptuel de la qualité de vie soit encore mal défini et trop proche de celui de l'état de santé, il apparaît pertinent de viser une meilleure adéquation des soins avec les aspirations des patients. Et ce, notamment pour les sujets atteints de schizophrénie, car les conséquences de cette pathologie concernent globalement tous les champs de la vie. En effet, les symptômes (positifs, négatifs, cognitifs, thymiques, comportementaux) ont des répercussions sur les plans social, affectif, familial, professionnel, environnemental, qu'il est nécessaire de considérer plus attentivement dans les prises en charge proposées en pratique courante, à l'aide de données issues de la recherche médicale.

Qualité de vie et outils de mesure dans les troubles schizophréniques

Généralités

L'élaboration d'un instrument de mesure débute par la détermination (soit empirique, soit statistique) des *domaines de vie, ou dimensions*, impliqués dans la notion que l'on souhaite étudier. En matière de qualité de vie, une évaluation directe du paramètre est impossible ; l'évaluateur doit donc porter un jugement sur les différents champs de la vie du sujet. Ainsi, pour appréhender la qualité de vie d'un individu, plusieurs dimensions sont explorées, les plus rapportées étant les dimensions : affective, physique, symptomatique, sociofamiliale, comportementale et les conditions objectives de vie. Chaque dimension est décomposée en plusieurs objets internes. Ces derniers sont représentés et évalués à l'aide d'objets externes, nommés *indicateurs*, qui sont le reflet visible et quantifiable d'une réalité que l'on cherche à évaluer. Dans le cadre de la qualité de vie, ils sont souvent répartis en indicateurs objectifs (portant sur les conditions de vie, l'environnement socio-économique) et subjectifs (portant sur l'opinion des sujets). Pour mesurer ces indicateurs, de nombreux items (ou questions) sont proposés dans une première version de l'échelle, après avis d'experts et/ou une revue de la littérature et des entretiens avec la population à laquelle est destiné l'outil d'évaluation. Une étude préclinique permet, après analyse statistique, de sélectionner les items finaux les plus fiables, les plus sensibles au changement et les plus discriminants. Les satisfactions éprouvées dans les divers domaines de la vie ne se situant pas sur un même *continuum* et ne s'additionnant pas algébriquement pour obtenir un score total, les réponses aux items de l'échelle sont traitées statistiquement afin d'extraire un indice global multidimensionnel, dont la variation d'intensité symbolise la variation d'intensité du paramètre étudié. Dans certaines échelles, des sous-scores peuvent être établis pour chaque dimension afin de détecter plus finement d'éventuelles variations dans des champs particuliers.

Au sein d'un instrument de mesure, les réponses faites à chaque item doivent être *graduées*. Elles peuvent l'être de manière dichotomique (oui/non), ou réparties selon des degrés sur un continuum (par exemple : très satisfait, satisfait, peu satisfait), ou encore selon un mode visuel analogique. Dans les études portant sur la qualité de vie, il est fréquent de voir des échelles de type Likert, dans lesquelles les réponses aux items proposés s'échelonnent du « désaccord complet » au « parfait accord ».

Pour l'évaluation de variables subjectives, comme la qualité de vie, le choix du *cotateur* est crucial. Les échelles dites d'évaluation sont remplies par un observateur expérimenté. Elles permettent de limiter notamment l'influence des biais cognitifs et des troubles de la communication des sujets lors de l'interprétation des résultats. Cependant, leur validité peut être parfois contestée puisqu'elles limitent la subjectivité des réponses. Par ailleurs, le cotateur extérieur influence également les résultats par sa propre subjectivité et ses références théoriques. La fiabilité de ces instruments peut en être altérée, d'où la tendance à s'attacher plus particulièrement aux capacités fonctionnelles, plus facilement objectivables, dans nombre d'échelles. Les questionnaires ou interviews sont en revanche remplis

par le sujet lui-même (parfois son entourage). Cette méthode de mesure comporte également des limites et des biais, notamment du fait de l'existence d'éventuels écarts entre le vécu du patient et ce qu'il exprime lors de l'évaluation. En effet, un individu peut, du fait de mécanismes de défense psychique en réponse à sa maladie (par exemple le déni), avoir tendance à se présenter favorablement lors de la passation d'un test, ou, à l'inverse, à exprimer de manière plus intense des sentiments réellement éprouvés. La comparaison entre *auto- et hétéro-évaluation* a souvent été traitée afin de déterminer quelle méthode s'avère la plus fiable pour refléter fidèlement la qualité de vie d'un sujet. Doyle et al. [7] comparent les résultats obtenus après la réalisation d'une auto- versus une hétéro-évaluation et ne retrouvent pas de corrélation entre les deux méthodes de mesure. Thapa et al. [29] rapportent des différences significatives dans l'estimation de la qualité de vie selon qu'elle est réalisée par les sujets souffrant de schizophrénie ou par les cliniciens, à partir d'un même outil de mesure, et ce notamment dans le domaine des loisirs, de la sécurité et de la santé. Actuellement, il apparaît que la question de l'hétéro- ou de l'auto-évaluation en matière de qualité de vie soulève encore de nombreux débats au sein du corps médical.

Évaluation de la qualité de vie en santé et outils de mesure génériques

Les premières échelles de qualité de vie en santé sont fortement inspirées des méthodes utilisées en sociologie et le concept de qualité de vie est souvent décrit en termes quantitatifs. La principale dimension explorée par la plupart des outils concerne les conditions objectives de vie auxquelles sont associées les capacités fonctionnelles et physiques, ainsi que leurs conséquences sur l'adaptation sociale des individus. L'évaluation est ainsi souvent faite en référence à une norme et toute modification s'en écartant est considérée comme un dysfonctionnement. Cependant, des outils plus subjectifs sont développés depuis une vingtaine d'années. Ils tentent de mieux prendre en compte les niveaux de satisfaction et le degré d'importance que chaque individu accorde aux différents domaines de la vie. Dans certaines échelles, pour obtenir un score global plus juste subjectivement, des techniques statistiques de pondération des sous-scores permettent de prendre davantage en compte les dimensions considérées importantes par un sujet, plutôt que celles lui paraissant secondaires. Ainsi, les répercussions des gênes exprimées par un patient sont relatives au jugement de valeur qu'il porte sur les différents aspects de son existence.

Les instruments présentés ci-dessous sont utilisés pour évaluer la qualité de vie de sujets quelle que soit la pathologie dont ils sont atteints. Ils ne sont donc pas spécifiques des maladies mentales mais peuvent, parfois, être tout de même utilisés chez les sujets souffrant de troubles psychiatriques, y compris de schizophrénie. Il est à noter que ce type d'échelle évalue souvent plus l'état de santé à proprement parler des individus que la qualité de vie.

- L'*index de performance de Karnofsky* est le questionnaire le plus ancien, élaboré en 1948 pour les patients atteints de pathologies cancéreuses. Il permet de déterminer trois stades de performances physiques.
- L'*index de santé de Mac Master* (MHIQ) évalue les trois dimensions de la santé (physique, psychique et sociale) et apprécie surtout les capacités et les compétences d'un individu.
- Le *General health questionnaire* (GHQ) étudie quatre dimensions : l'anxiété, la dépression, la gêne sociale et les plaintes somatiques. C'est principalement la satisfaction à l'égard de ces différents paramètres ainsi que la valeur qui leur est attribuée par le sujet qui sont prises en compte. Sa version en trente items est la plus validée et celle en vingt-huit items est très fréquemment utilisée dans les essais cliniques. En réalité, il permet surtout de déterminer un niveau de souffrance psychique (plan dimensionnel) et est donc utilisé en pratique courante comme outil de dépistage de troubles psychiatriques (plan catégoriel).
- Le *Medical outcome study short form-36 health survey* (MOS SF-36) est un questionnaire générique multidimensionnel destiné aux sujets atteints de pathologies chroniques variées et est donc applicable aux patients souffrant de schizophrénie [2]. Il évalue l'état de santé d'un individu et estime la qualité de vie y correspondant. Il comporte trente-six items et s'intéresse à huit domaines de santé (activités physiques, capacités physiques, douleurs physiques, état de santé général, vitalité, fonctionnement social, état psychique, problèmes rencontrés du fait de difficultés émotionnelles). Certains auteurs rapportent que cet outil présente une faible cohérence interne [23].
- Le *World health organization quality of life* (WHOQOL-100 et -26) a été développé par l'OMS avec la volonté de limiter les biais culturels. Il est

applicable aux sujets souffrant de schizophrénie [2]. Il existe en deux versions comportant cent et vingt-six items. Cette échelle d'évaluation générique et multidimensionnelle s'intéresse à la santé physique et psychique, au niveau d'indépendance, aux relations sociales, à l'environnement, à la spiritualité et aux croyances personnelles.

• Le *Sickness impact profile* (SIP) est un autoquestionnaire multidimensionnel mesurant l'état de santé général grâce à l'appréciation du fonctionnement physique et psychique des sujets. Il s'agit d'une échelle de performance déterminée d'après une norme définie au sein de la population générale. Ce questionnaire de type plutôt comportemental existe en version longue et brève. Il s'intéresse aux dimensions physique et psychosociale, ainsi qu'au sommeil, aux activités ménagères, au travail, aux loisirs et à l'alimentation. Il mesure, avec une bonne sensibilité, l'état de santé perçu par le patient.

• Le *Nottingham health profile* (NHP) est, avec le SIP, un des premiers instruments construits pour évaluer la qualité de vie. Il mesure en fait principalement l'état de santé d'un individu, à partir de mesures objectives, associées à la prise en compte du vécu subjectif. Les dimensions explorées par ce questionnaire sont la mobilité physique, l'isolement social, la douleur, les réactions émotionnelles, le tonus et le sommeil.

• Le *Profil de qualité de vie subjective* (PQVS) est un questionnaire multidimensionnel explorant la vie fonctionnelle, relationnelle, intérieure des individus, ainsi que leurs conditions de vie matérielles. Pour chacune de ces dimensions, le PQVS détermine le degré d'importance que le sujet lui accorde ainsi que le degré de satisfaction, la capacité à « faire face » et les attentes de changement. Cet outil comporte une partie descriptive et une partie explicative.

• Le *Functionnal status questionnaire* (FSQ) ou questionnaire de retentissement fonctionnel et socio-affectif (RFS) a pour but d'évaluer la qualité des soins et l'impact d'une prise en charge sur le bien-être et la qualité de vie, tels que les conçoivent les sujets. Selon plusieurs auteurs, la validité de cet instrument semble satisfaisante [23].

• Le *Quality of life enjoyment and life satisfaction questionnaire* (QOLES) est un autoquestionnaire composé de quatre-vingt-treize items, regroupés en huit dimensions : la santé physique, le sentiment de bien-être, les loisirs, les relations sociales, les activités générales, le travail, les tâches ménagères, l'évolution professionnelle ou scolaire.

Évaluation de la qualité de vie en psychiatrie et outils de mesure spécifiques

De nombreux instruments sont élaborés pour les patients atteints de maladies psychiatriques, du fait de certaines spécificités cliniques : la souffrance souvent psychique, la symptomatologie principalement subjective (la tristesse, l'anxiété, la douleur morale…), les répercussions importantes des troubles sur l'environnement social et relationnel, les dysfonctionnements cognitifs, etc. En santé mentale, plusieurs échelles de qualité de vie existent, souvent des autoquestionnaires. Les échelles destinées à évaluer la qualité de vie chez les patients souffrant de troubles psychiatriques chroniques peuvent également être utilisées chez les sujets atteints de troubles schizophréniques.

Outils de mesure de qualité de vie spécifiques des maladies psychiatriques

• Le *Quality of life interview* (QOLI) a été créé en 1982 par Lehman, spécialiste américain de la schizophrénie et de la réhabilitation psychosociale entre autres, pour les patients souffrant de troubles psychiatriques sévères. Ce questionnaire évalue le degré de satisfaction dans la vie en général, ainsi que dans neuf dimensions (mode de vie, revenus financiers, travail, activités quotidiennes, famille, relations sociales, sentiment de sécurité, soins, religion). Il semble que cet outil comporte une bonne validité interne malgré une faible sensibilité au changement [28].

• Le *Lancashire quality of life profile* (LQoLP) est un entretien structuré, développé spécifiquement pour les patients souffrant de maladies psychiatriques graves. Cet outil multidimensionnel, dérivé de l'échelle de Lehman, s'intéresse au degré de satisfaction dans différents domaines de la vie (travail, loisirs, religion, finances, hébergement, problèmes légaux, relations familiales et sociales, santé), en combinant des mesures subjectives et objectives. Il prend donc en compte d'autres champs que celui de l'état de santé (capacités relationnelles, estime de soi…). Par ailleurs, les études de validation se sont révélées satisfaisantes [28].

• Le *Subjective quality of life analysis* (SQUALA) est un questionnaire multidimensionnel s'intéressant à vingt-deux domaines de vie, couvrant l'état de santé perçu, l'autonomie physique, l'environnement, les relations familiales et sociales, la sécurité et des conceptions

générales (politique, justice, liberté, vérité, beauté, art). Cet outil permet de pondérer les scores de satisfaction obtenus pour chaque dimension de vie, par l'importance, la valeur qu'un sujet leur accorde, cependant les études psychométriques de cet instrument ne seraient pas toujours concluantes [23, 28].

• L'*Oregon quality of life questionnaire* étudie la qualité de vie sous l'angle du contrat social entre un individu et la société. Il mesure ainsi l'adéquation entre les besoins individuels (et leur satisfaction) et les besoins de la société (en lien avec les performances individuelles). Il en existe deux versions : un questionnaire structuré et une hétéro-évaluation semi-structurée. Il permet d'établir quatorze sous-scores recouvrant la souffrance psychologique, le bien-être psychologique, la tolérance au stress, la satisfaction des besoins fondamentaux, l'autonomie, les interactions sociales, le rôle marital, le travail, les loisirs, les conséquences d'usage de toxiques. Les propriétés psychométriques paraissent partiellement documentées [28].

• Le *Psychological adjustment to illness-scale* (PAIS) explore sept dimensions : l'attitude envers les soins et la santé, le travail, l'environnement familial, les relations sexuelles, les relations familiales, les relations sociales et les troubles psychologiques.

• Le *Quality of life index for mental health* (QLI-MH) considère la qualité de vie comme la sensation éprouvée (découlant du degré de satisfaction) dans les domaines de vie importants pour le sujet. Cet autoquestionnaire intègre plusieurs perspectives car il peut être complété par la famille ou les soignants. Par ailleurs, il comprend quelques questions ouvertes, notamment sur les attentes des sujets vis-à-vis des traitements. Cet outil évalue le bien-être psychologique, la santé physique, les activités quotidiennes, les relations sociales, les occupations, les finances et les symptômes. Il existe peu de données psychométriques [28].

• Le *Satisfaction with life domain scale* (SLDS) mesure le degré de satisfaction éprouvé par un individu dans différents domaines de la vie dont il doit également définir l'importance. Il comprend seulement quinze items portant sur le logement, le voisinage, la nourriture, l'habillement, la santé, les relations sociales et familiales, la situation économique, les loisirs et l'accès aux soins. La somme des scores de satisfaction par item permet d'établir un score global de satisfaction. Il semble que cet outil soit efficace, notamment dans le cadre de la recherche clinique, cependant l'acceptabilité de cet instrument serait modérée [23].

• Le *Quality of life questionnaire* (QLQ) est une échelle d'évaluation explorant l'état physique, l'état émotionnel, l'état de stress vis-à-vis des relations familiales, sociales et sexuelles, le travail, la santé et les joies quotidiennes.

• Le *Social stress and functionning inventory for psychotic disorders* (SSFIPD) est une échelle d'évaluation cognitive et comportementale portant sur l'adaptation sociale des sujets dits psychotiques.

Les échelles génériques et spécifiques des maladies mentales chroniques sont utilisées dans les protocoles de recherche clinique s'intéressant aux sujets souffrant de schizophrénie. Toutefois, il existe des instruments spécifiquement élaborés au sein de cette population et destinés uniquement à ces patients.

Outils de mesure de qualité de vie spécifiques de la schizophrénie

• Le *Quality of life scale* (QLS) s'attache particulièrement à évaluer le syndrome déficitaire et ses conséquences sociales chez les patients ambulatoires souffrant de schizophrénie. Les degrés de satisfaction et d'importance ne sont pas recherchés et la part subjective de l'évaluation en est donc affectée [2]. Vingt et un items permettent de dégager trois scores se rapportant au fonctionnement intrapsychique, aux relations interpersonnelles et aux capacités instrumentales, ainsi qu'un score global. Selon Martin et Azorin [23], il semble que ce questionnaire semi-structuré ne soit pas le plus pertinent pour évaluer la qualité de vie chez les patients souffrant de schizophrénie. Pourtant, Simeoni et al. [28] rapportent une bonne validité de l'instrument et précisent que cet outil est particulièrement utilisé dans l'évaluation de l'efficacité de traitements neuroleptiques chez les patients souffrant de schizophrénie, notamment en ambulatoire.

• Le *Quality of life checklist* (QOL Checklist) mesure le degré de satisfaction éprouvé par le sujet dans plusieurs dimensions (loisirs, travail, finances, relations sociales, éducation, dépendance psychologique, expérience intérieure, logement, soins médicaux, religion).

• Le *Standardized social schedule* (SSS) évalue le niveau d'adaptation sociale chez les sujets vivant en communauté. Toujours selon Martin et Azorin [23], la stabilité des mesures n'est pas satisfaisante du fait de la structure même de l'échelle.

• Le *Satisfaction with living situation scale* (SLSS) est un questionnaire s'appliquant également aux patients vivant en communauté.

• Le *Schizophrenia quality of life scale* (SQLS) est un questionnaire étudiant la dimension psychosociale, l'aspect « motivation-énergie », la symptomatologie et l'impact des effets secondaires des traitements. La validité de structure de cet instrument serait moyenne [23].

• Le *Schizophrenia quality of life* (S-QOL) est un outil d'auto-évaluation explorant huit dimensions. Il permet de mesurer l'impact de la schizophrénie sur la vie des sujets et de suivre l'évolution de la maladie grâce à sa bonne sensibilité au changement [23]. Il tente d'apprécier l'écart entre les attentes d'un individu et son expérience quotidienne dans huit domaines [2] : le bien-être psychologique, le bien-être physique, l'estime de soi, les relations familiales, les relations amicales, l'autonomie, la vie sentimentale et la résilience.

• Le *Schizophrenia quality of life* (SOL) est un entretien s'intéressant à la vie relationnelle et émotionnelle, aux activités et à la gestion de la vie quotidienne, aux soins médicaux et à la vie en général. Divers travaux montrent la bonne validité de cet instrument [23].

• L'Échelle d'Awad, ou SIP modifié, a été développée à partir du SIP et étudie les symptômes schizophréniques et leur sévérité, les effets secondaires du traitement neuroleptique et les performances sociales. Le manque de données psychométriques ne permettrait pas d'établir clairement la validité de cet outil [23].

• Le *Quality of life self-report-100* (QLS-100) est un autoquestionnaire mesurant l'insatisfaction des sujets dans quatorze domaines de vie : le logement, l'environnement, les soins personnels et les tâches ménagères, l'accessibilité aux services publics, la culture et l'éducation, les contacts sociaux, la dépendance, les finances, les expériences intérieures, la religion, la santé psychique, la santé physique, le travail et les loisirs.

• Le *Subjective well-being under neuroleptics* (SWN) est un autoquestionnaire existant en trente-huit et vingt items recouvrant : la régulation émotionnelle, le *self-control*, le fonctionnement psychique, l'intégration sociale et les capacités physiques.

Limites de l'évaluation de la qualité de vie

Ainsi, il existe de nombreux outils d'évaluation de la qualité de vie, certains génériques, d'autres spécifiques des maladies mentales chroniques ou de la schizophrénie. Toutefois, plusieurs aspects de l'évaluation soulèvent des débats. Pour B. Falissard, c'est moins la subjectivité du paramètre évalué que son caractère multidimensionnel qui limite la validité scientifique de la mesure de la qualité de vie. La multitude d'éléments à prendre en compte pour estimer la qualité de vie d'un individu entraîne souvent une certaine confusion quant au réel objet d'évaluation. En effet, à quel point les objets étudiés sont-ils représentatifs des buts, des valeurs existentielles et spirituelles d'un sujet ? En outre, cette imprécision est renforcée par le manque de cadre théorique sous-tendant le concept de qualité de vie.

Données actuelles sur la qualité de vie des patients souffrant de schizophrénie

L'ensemble des résultats présentés dans les paragraphes suivants est synthétisé dans le tableau 6-I.

Généralités

La littérature comprend de plus en plus de publications s'intéressant aux corrélations existant entre la qualité de vie et des paramètres cliniques et paracliniques. Certains essais cliniques font de l'amélioration de la qualité de vie un critère principal ou secondaire de jugement d'efficacité de mesures thérapeutiques.

La qualité de vie est abaissée chez les patients souffrant de schizophrénie par rapport à la population générale [5, 11], d'environ 6 à 24 % [25]. Elle serait équivalente à celle retrouvée chez les sujets atteints de troubles bipolaires [25] et supérieure à la qualité de vie des patients souffrant de dépression ou d'anxiété [16].

Facteurs sociodémographiques

Les facteurs sociodémographiques sont peu liés à la qualité de vie des patients, comme le sexe [10, 15], l'âge [5, 6, 10, 17, 19, 27], le statut marital [5, 15, 27] ou le niveau d'éducation [3, 6]. Seuls la situation financière et le niveau de ressources des sujets seraient corrélés positivement à leur qualité de vie [19, 22]. Les données divergent concernant le travail [3, 5, 10, 15, 19, 27] et le lieu de vie [3].

TABLEAU 6-I. – Récapitulatif des facteurs corrélés à la qualité de vie chez les patients souffrant de troubles schizophréniques.

	Qualité de vie
Facteurs socio-démographiques	
Sexe	Ø C
Âge	Ø C
Statut marital	Ø C
Niveau d'éducation	Ø C
Situation financière	C +
Niveau de ressources	C +
Exercice d'un travail	?
Lieu de vie	?
Facteurs cliniques	
Niveau d'adaptation prémorbide	C +
Durée de maladie non traitée	C –
Durée de la phase prodromique	?
Âge d'apparition des troubles	Ø C
Niveau de psychopathologie générale	C – – –
Intensité du syndrome dépressif	C – –
Intensité du syndrome anxieux	C – –
Intensité de la symptomatologie négative	C – –
Intensité de la symptomatologie positive	C –
Intensité de la symptomatologie cognitive	?
Présence de comorbidités somatiques	?
Présence de troubles addictifs associés	?
Traits de personnalité	?
Degré d'*insight*	?
Qualité du sommeil	C +
Présence de troubles sexuels	C –
Nombre d'hospitalisations	Ø C
Durée d'hospitalisation	Ø C
Durée de la maladie	Ø C
Facteurs sociorelationnels et environnementaux	
Nombre de facteurs de stress	C –
Importance du soutien social	C +
Nature des relations familiales	?
Pratique de loisirs	?
Traitements	
Posologie des neuroleptiques	Ø C
Durée de traitement	Ø C
Neuroleptiques première/seconde génération	Pas de différence significative sur la QDV
Présences d'effets indésirables du traitement	C –
Syndrome parkinsonien secondaire aux neuroleptiques	C – –
Thérapies psychosociales	Impact sur la QDV ?
Psycho-éducation	↗ QDV

QDV : qualité de vie ; Ø C : absence de corrélation entre les deux paramètres ; C + : corrélation positive entre les deux paramètres ; C – : corrélation négative entre les deux paramètres.

Facteurs cliniques

Les paramètres cliniques apparaissent nettement plus corrélés à la qualité de vie que ne le sont les facteurs sociodémographiques. Un bon niveau d'adaptation prémorbide serait lié à une meilleure qualité de vie chez les patients lorsque la maladie est déclarée [4, 21, 22]. Par ailleurs, plus la durée pendant laquelle la maladie n'est pas traitée est longue, plus la qualité de vie serait abaissée par la suite [4, 14, 22]. Cette tendance pourrait également exister pour la durée de la phase prodromique [22]. En revanche, l'âge d'apparition des troubles ne serait pas directement lié à la qualité de vie [4, 22, 27].

Sur le plan symptomatique, les données sont plus solides et convergentes. L'intensité de la psychopathologie générale, comprenant les signes spécifiques comme non spécifiques de la schizophrénie, est la plus fortement corrélée négativement à la qualité de vie, par rapport aux signes spécifiques de la psychose proprement dits [4, 27]. Au sein de la psychopathologie générale, le niveau de symptomatologie affective, et notamment la présence et l'intensité d'un syndrome dépressif [6, 9,

10, 15, 16, 22, 30] et/ou anxieux [10, 15], est le plus corrélé négativement à la qualité de vie. L'intensité de la symptomatologie négative est également inversement corrélée à la qualité de vie [3, 4, 13, 15, 30], et ce, plus que ne l'est la symptomatologie positive [10, 15, 22, 25, 30]. En revanche, les signes cognitifs, qu'ils soient primaires ou liés au traitement, n'interviennent pas de façon évidente [25], même si certaines publications rapportent le contraire [15]. L'impact des comorbidités somatiques [25] et des troubles addictifs associés à la maladie [10, 27] sur la qualité de vie des sujets reste peu connu. De même pour les traits de personnalité présentés par les sujets ; toutefois, la revue de la littérature de Hansson et al. [12] suggère que la tendance à éviter le danger serait inversement corrélée à la qualité de vie, tandis que les capacités de « persistance » (obstination et ambition) y seraient positivement corrélées.

La relation entre *insight* et qualité de vie est encore discutée. Certains auteurs rapportent que les patients ayant un haut niveau d'*insight* ont une meilleure qualité de vie que les autres [7]. D'autres suggèrent que les patients ayant un faible *insight* auraient tendance à surestimer leur qualité de vie en se considérant plus compétents sur le plan fonctionnel et social qu'ils ne le sont cliniquement, tandis que les patients présentant un fort *insight* auraient conscience des conséquences de leur maladie dans leur vie quotidienne.

Peu de publications portent sur des variables cliniques secondaires, mais la qualité subjective du sommeil ainsi que la présence de troubles sexuels primaires ou secondaires [15] pourraient être corrélées à la qualité de vie des sujets souffrant de schizophrénie. Certains auteurs soulignent que peu de patients acceptent de remplir des questionnaires spécifiques de la vie sexuelle et que les outils de mesure de qualité de vie actuels évaluent mal la sexualité des patients [24].

Les paramètres cliniques les plus objectifs, comme le nombre d'hospitalisations [27], la durée d'hospitalisation ainsi que la durée de la maladie [11, 17], n'apparaissent pas clairement corrélés à la qualité de vie des malades. En outre, les études qui s'y intéressent présentent des méthodologies et des résultats très divergents [3, 10].

Paramètres sociorelationnels et environnementaux

Ils sont encore peu étudiés chez les patients souffrant de schizophrénie. Il semble tout de même que l'existence et le nombre de facteurs de stress, ainsi que l'importance du soutien social [6, 10, 16, 27], soient corrélés (négativement et positivement respectivement) à la qualité de vie. En revanche, aucune tendance n'est dégagée vis-à-vis d'une éventuelle corrélation entre la nature des relations familiales [6], ou la pratique de loisirs [10], et la qualité de vie.

Traitements

Concernant les thérapeutiques dans la schizophrénie, peu de données solides sont pour l'instant disponibles vis-à-vis de leur impact sur la qualité de vie des sujets. Plusieurs publications rapportent que la qualité de vie des malades est améliorée après l'instauration d'un traitement neuroleptique, cependant, ni la posologie quotidienne ni la durée de traitement ne semblent clairement liées à la qualité de vie [3, 15]. De plus, il n'est pas démontré que les neuroleptiques de première et deuxième génération aient un impact différent sur la qualité de vie des patients. En revanche, la présence d'effets indésirables serait négativement corrélée à la qualité de vie des patients [3, 15]. Hormis le syndrome parkinsonien secondaire aux neuroleptiques, qui semble être le plus fortement corrélé négativement à la qualité de vie, les effets indésirables des traitements les plus liés à un abaissement de la qualité de vie ne sont pas encore identifiés scientifiquement. Enfin, les thérapeutiques psychosociales se développent depuis une vingtaine d'années dans la prise en charge de la schizophrénie. Actuellement, les essais cliniques ne présentent pas de méthodologie assez rigoureuse pour pouvoir conclure à ce sujet, notamment du fait de l'absence fréquente de groupe contrôle au sein des études [26]. Seuls Atkinson et al. [1] retrouvent une amélioration supérieure de la qualité de vie chez les sujets ayant bénéficié d'un programme de psycho-éducation par rapport au groupe contrôle.

Le concept de qualité de vie s'avère adapté à l'évolution des prises en charge des patients souffrant de schizophrénie, car il représente un outil pour évaluer l'efficacité des soins, dans une volonté de mieux prendre en considération le point de vue des malades sur leurs conditions d'existence avec la maladie. La poursuite des recherches dans ce domaine permettrait de mieux identifier les paramètres le plus souvent liés à la qualité de vie des sujets et ainsi d'orienter certaines décisions sanitaires. Elle serait également bénéfique en

pratique courante en améliorant le repérage des dimensions de vie les plus affectées pour un malade, en accord avec ses références personnelles et son vécu intérieur. Cependant, plusieurs auteurs s'interrogent sur le manque de validité scientifique de l'évaluation de la qualité de vie du fait des difficultés à tracer les contours du concept et à élaborer des outils multidimensionnels fiables. Bien que la littérature soit encore très hétérogène, des corrélations entre la qualité de vie des malades et certains facteurs cliniques et paracliniques sont tout de même mises en évidence.

Références

1. ATKINSON JM, COIA DA, GILMOUR WH, HARPER JP. The impact of education groups for people with schizophrenia on social functioning and quality of life. Br J Psychiatry, 1996, *168* : 199-204.
2. BOBES J, GARCIA-PORTILLA P, SAIZ PA et al. Quality of life measures in schizophrenia. Eur Psychiatry, 2005, *20 (Suppl 3)* : 313-7.
3. BROWNE S, ROE M, LANE A et al. Quality of life in schizophrenia : relationship to sociodemographic factors, symptomatology and tardive dyskinesia. Acta Psychiatr Scand, 1996, *94* : 118-24.
4. BROWNE S, CLARKE M, GERVIN M et al. Determinants of quality of life at first presentation with schizophrenia. Br J Psychiatry, 2000, *176* : 173-6.
5. CARPINIELLO B, LAI GL, PARIANTE CM et al. Symptoms, standards of living and subjective quality of life : a comparative study of schizophrenic and depressed out-patients. Acta Psychiatr Scand, 1997, *96* : 235-41.
6. DICKERSON FB, RINGEL NB, PARENTE F. Subjective quality of life in out-patients with schizophrenia : clinical and utilization correlates. Acta Psychiatr Scand, 1998, *98* : 124-7.
7. DOYLE M, FLANAGAN S, BROWNE S et al. Subjective and external assessments of quality of life in schizophrenia : relationship to insight. Acta Psychiatr Scand, 1999, *99* : 466-72.
8. FADEN R, LEPLEGE A. Assessing quality of life. Moral implications for clinical practice. Med Care 1992, *30 (Suppl. 5)* : MS166-75.
9. FRANZ M, LIS S, PLUDDEMANN K, GALLHOFER B. Conventional versus atypical neuroleptics : subjective quality of life in schizophrenic patients. Br J Psychiatry, 1997, *170* : 422-5.
10. GAITE L, VAZQUEZ-BARQUERO JL, BORRA C et al. Quality of life in patients with schizophrenia in five European countries : the Epsilon study. Acta Psychiatr Scand, 2002, *105* : 283-92.
11. GUPTA S, KULHARA P, VERMA SK. Quality of life in schizophrenia and dysthymia. Acta Psychiatr Scand, 1998, *97* : 290-6.
12. HANSSON L. Determinants of quality of life in people with severe mental illness. Acta Psychiatr Scand, 2006, *429 (Suppl)* : 46-50.
13. HO BC, NOPOULOS P, FLAUM M et al. Two-year outcome in first-episode schizophrenia : predictive value of symptoms for quality of life. Am J Psychiatry, 1998, *155* : 1196-201.
14. HO BC, ANDREASEN NC, FLAUM M et al. Untreated initial psychosis : its relation to quality of life and symptom remission in first-episode schizophrenia. Am J Psychiatry, 2000, *157* : 808-15.
15. HOFER A, KEMMLER G, EDER U et al. Quality of life in schizophrenia : the impact of psychopathology, attitude toward medication, and side effects. J Clin Psychiatry, 2004, *65* : 932-9.
16. KOIVUMAA-HONKANEN HT, HONKANEN R, ANTIKAINEN R et al. Self-reported life satisfaction and treatment factors in patients with schizophrenia, major depression and anxiety disorder. Acta Psychiatr Scand, 1999, *99* : 377-84.
17. LARSEN EB, GERLACH J. Subjective experience of treatment, side-effects, mental state and quality of life in chronic schizophrenic out-patients treated with depot neuroleptics. Acta Psychiatr Scand, 1996, *93* : 381-8.
18. LEHMAN AF, WARD NC, LINN LS. Chronic mental patients : the quality of life issue. Am J Psychiatry, 1982, *139* : 1271-6.
19. LEHMAN AF. The well-being of chronic mental patients. Arch Gen Psychiatry, 1983, *40* : 369-73.
20. LEPLEGE A, HUNT S. The problem of quality of life in medicine. JAMA, 1997, *278* : 47-50.
21. MACBETH A, GUMLEY A. Premorbid adjustment, symptom development and quality of life in first episode psychosis : a systematic review and critical reappraisal. Acta Psychiatr Scand, 2008, *117* : 85-99.
22. MALLA AK, NORMAN RM, MCLEAN TS et al. Determinants of quality of life in first-episode psychosis. Acta Psychiatr Scand, 2004, *109* : 46-54.
23. MARTIN P, AZORIN J-M. Qualité de vie et schizophrénies. Paris, John Libbey Eurotext, 2004, 128 pages.
24. OLFSON M, UTTARO T, CARSON WH, TAFESSE E. Male sexual dysfunction and quality of life in schizophrenia. J Clin Psychiatry, 2005, *66* : 331-8.
25. PATTERSON TL, KAPLAN RM, GRANT I et al. Quality of well-being in late-life psychosis. Psychiatry Res, 1996, *63* : 169-81.
26. PEKKALA E, MERINDER L. Psychoeducation for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev, 2002, *2* : CD002831.
27. ROSSLER W, SALIZE HJ, Cucchiaro G et al. Does the place of treatment influence the quality of life of schizophrenics ? Acta Psychiatr Scand, 1999, *100* : 142-8.
28. SIMEONI MC, AUQUIER P, LANCON C et al. Critical review of measures of quality of life in schizophrenia. Encephale, 2000, *26* : 35-41.
29. THAPA K, ROWLAND LA. Quality of life perspectives in long-term care : staff and patient perceptions. Acta Psychiatr Scand, 1989, *80* : 267-71.
30. TOLLEFSON GD, ANDERSEN SW. Should we consider mood disturbance in schizophrenia as an important determinant of quality of life ? J Clin Psychiatry, 1999, *60 (Suppl 5)* : 23-9.

7

Schizophrénie et sciences humaines et sociales

L'exemple de la philosophie sociale de Honneth appliquée à l'étude du handicap psychique

J-M. Danion

La psychiatrie emprunte ses théories, ses modèles et ses méthodes à deux grands champs disciplinaires, les neurosciences et les sciences humaines et sociales. Depuis une dizaine d'années, la recherche sur la schizophrénie se fonde essentiellement sur les neurosciences, et les succès de cette démarche sont nombreux. La physiopathologie de cette maladie est aujourd'hui mieux comprise, les principaux troubles cognitifs qui l'accompagnent sont identifiés et leurs mécanismes fonctionnels et structuraux en cours d'élucidation.

De nouvelles formes de prises en charge se développent, comme les techniques de stimulation cérébrale et la remédiation cognitive. Par cette démarche, la psychiatrie fait sienne le programme de naturalisation du psychisme, qui est au cœur des neurosciences et qui consiste à traiter les états mentaux comme des objets naturels, c'est-à-dire des objets réductibles à des relations de causalité biologique. Le postulat de ce programme est que les phénomènes mentaux sont biologiquement fondés, qu'ils sont causés par les mécanismes cérébraux et réalisés dans la structure du cerveau, et que leur expression, en définitive, est contrainte par les mécanismes cérébraux. Le programme de naturalisation du psychisme humain fait de l'homme un animal comme un autre [12]. Son ambition est parfaitement légitime : elle est celle de l'ensemble des sciences biologiques auxquelles les neurosciences appartiennent. Pour la réaliser, les neurosciences mettent à profit la rationalité scientifique commune à toutes les sciences biologiques. Cette rationalité a un immense avantage : elle protège l'homme contre sa capacité de s'illusionner sur lui-même [3]. Elle permet ainsi de faire apparaître une vérité objective sur les faits scientifiques et médicaux étudiés par les neurosciences et de mieux comprendre le fonctionnement du psychisme humain normal et pathologique.

C'est précisément la puissance et l'efficacité de cette démarche qui conduisent aujourd'hui de plus en plus de psychiatres à s'investir dans les neurosciences. Mais la compréhension qu'apportent les neurosciences est limitée au seul domaine d'étude dans lequel les concepts et les méthodes utilisés sont valides. Ces limites sont celles inhérentes à la rationalité scientifique et médicale. Pour Canguilhem [3], c'est dans la reconnaissance de ses propres limites que doit s'accomplir la rationalité médicale. Ces limites doivent être entendues non pas comme l'échec d'une ambition qui a par ailleurs largement fait la preuve de sa légitimité, mais comme l'obligation de changer de registre. La rationalité médicale doit alors être relayée par une rationalité autre, en l'occurrence celle des sciences humaines et sociales.

Les recherches sur la schizophrénie reposant sur les sciences humaines et sociales sont bien moins nombreuses que celles reposant sur les neurosciences, alors même que la psychologie, la sociologie, la philosophie, l'histoire, l'épistémologie ou l'éthique sont à l'évidence très utiles au clinicien et au chercheur confronté dans sa pratique à de nombreuses questions relatives, par

exemple, aux représentations collectives de la schizophrénie, à la stigmatisation des personnes souffrant de cette maladie ou aux conditions que la société doit mettre en place pour leur assurer la meilleure intégration sociale possible. Les neurosciences ne permettent pas d'apporter de réponses à ces questions, car les propositions fondatrices d'un programme de connaissance de la nature ne peuvent pas être prises pour des propositions normatives concernant ce que les hommes doivent faire ou ne pas faire aux autres hommes [12]. En outre, il convient de souligner qu'en médecine, et tout particulièrement en psychiatrie, les connaissances scientifiques ne sont jamais un savoir neutre, uniquement porteur d'une vérité objective. Les connaissances médicales et psychiatriques sont indissociables de valeurs, elles sont elles-mêmes des valeurs qui portent une vérité subjective. Le savoir médical et psychiatrique est également un savoir-pouvoir, donc un pouvoir susceptible d'avoir des implications politiques et éthiques. Comme l'a bien montré Georges Canguilhem [3], des choix politiques se trouvent ainsi impliqués dans tous les débats sur la médecine et la psychiatrie.

Malgré ces obstacles épistémologiques, et alors même que les psychiatres ont eu longtemps une conception volontiers exclusive de leurs références théoriques, les tentatives de rapprochement entre neurosciences et sciences humaines et sociales sont actuellement de plus en plus nombreuses dans les domaines situés aux frontières de ces deux grands champs disciplinaires. L'ambition de développer une « neuropsychanalyse » en est un exemple récent [2, 6, 11].

S'agissant de la schizophrénie, les nombreuses recherches actuelles sur la cognition sociale illustrent la volonté de rapprocher neurosciences cognitives et sciences humaines et sociales pour prendre en compte la dimension sociale dans l'analyse des perturbations cognitives de la schizophrénie. Ces recherches sont pleinement justifiées par les fréquentes difficultés que rencontrent les patients schizophrènes dans la vie quotidienne, dans leur insertion sociale et leurs interactions avec autrui. La compréhension des mécanismes sous-jacents à ces difficultés, que l'on rassemble aujourd'hui sous le terme de handicap psychique, est indispensable pour pouvoir y remédier efficacement. C'est ainsi que les recherches sur la théorie de l'esprit dans la schizophrénie se sont récemment multipliées, de même que celles sur les perturbations de l'attribution d'intentions à autrui, de l'empathie et, plus généralement, des interactions sociales et des liens sociaux [5, 7]. Il convient cependant de souligner que dans leur très grande majorité, ces recherches abordent les interactions sociales en tant qu'expression des propriétés naturelles du psychisme et que leur objectif ultime est d'expliquer les perturbations observées par des anomalies des propriétés intrinsèques du cerveau. En s'inscrivant ainsi très directement dans le programme de naturalisation du psychisme, elles ne font que redéfinir dans les termes des neurosciences les questions posées par les sciences humaines et sociales sur la dimension sociale de la schizophrénie.

Si donc la plupart des tentatives actuelles d'introduire la dimension sociale dans l'étude des troubles cognitifs – et plus généralement du handicap psychique – des schizophrènes obéissent à la logique des neurosciences, quel peut être alors l'apport spécifique des sciences humaines et sociales dans les recherches sur la schizophrénie et le handicap psychique ? Toute tentative de rapprochement entre neurosciences et sciences humaines et sociales et tout dialogue entre les spécialistes de ces deux champs disciplinaires sont-ils d'emblée voués à l'échec ? L'interdisciplinarité est-elle un vain mot ? Et si tel n'est pas le cas, que pourrait être un véritable travail interdisciplinaire en psychiatrie, notamment dans le domaine de la schizophrénie ? Il est à l'évidence impossible d'apporter une réponse univoque, générale, à ces questions, tant les deux grands champs disciplinaires sont complexes et hétérogènes.

Le présent chapitre se propose d'examiner ces questions par le biais d'une réflexion plus spécifique sur le handicap psychique et ses liens avec la notion de reconnaissance mutuelle. Cette réflexion met à profit les travaux de philosophie sociale qu'Axel Honneth a menés sur cette notion qui, comme celle de cognition sociale, mais de façon très différente, est intrinsèquement liée aux interactions sociales et se situe donc au cœur de la problématique de la schizophrénie. La première partie de ce chapitre décrira brièvement le handicap psychique et montrera que celui-ci constitue un cas de figure particulièrement intéressant pour examiner l'articulation entre neurosciences cognitives et sciences humaines et sociales. La deuxième partie présentera les travaux de Honneth sur la notion de reconnaissance mutuelle. Dans la troisième partie, l'intérêt et les limites de la notion de handicap psychique seront examinés en référence au cadre théorique défini par Honneth. Dans une dernière partie, sera discuté ce qu'apporte à la connaissance du handicap psychique, et plus généralement à la psychiatrie, une théorie de la socialisation

telle que celle développée par la philosophie sociale de Honneth. En conclusion, quelques pistes de réflexion seront proposées sur ce que pourrait être un rapprochement entre neurosciences et sciences humaines et sociales qui rendrait possible un travail interdisciplinaire véritablement pertinent pour faire avancer les connaissances sur la schizophrénie.

Le handicap psychique

Définition

Le handicap psychique correspond aux difficultés rencontrées dans la vie quotidienne par une personne souffrant d'une maladie mentale grave, essentiellement la schizophrénie et les troubles apparentés. Des troubles psychiatriques comme les troubles bipolaires, les TOC ou l'autisme peuvent être également source de handicap, mais dans la très grande majorité des cas, c'est la schizophrénie qui est en cause chez l'adulte. Le handicap psychique peut concerner des activités complexes telles que la prise des médicaments, les activités domestiques, les déplacements, les loisirs, l'exercice d'une profession et, bien sûr, les interactions sociales. Il peut également entraver des activités plus élémentaires comme l'hygiène, l'alimentation et l'habillage. Le handicap psychique doit être distingué du handicap mental, provoqué par le retard mental.

Deux modèles théoriques

Deux grands modèles théoriques ont été proposés pour rendre compte du handicap psychique, un modèle médical, qui se réfère aux neurosciences cognitives, et un modèle médico-social, qui se réfère aux sciences humaines et sociales. Leurs implications pour la prise en charge du handicap sont différentes.

Le *modèle médical* considère le handicap comme la conséquence d'un déficit ou d'une incapacité propre aux personnes souffrant d'une schizophrénie et de troubles apparentés. Le déficit concerne tout particulièrement les fonctions cognitives et la cognition sociale. Le rapport à soi est ainsi gravement perturbé, en lien avec une altération des expériences subjectives et des jugements sur soi. Les difficultés dans la relation à autrui sont liées à des altérations de la cognition sociale, notamment de la théorie de l'esprit et de la capacité de reconnaissance des émotions d'autrui. Il pourrait s'ensuivre des déficits des capacités relationnelles et des compétences sociales, dont la résultante est une désinsertion sociale. La prise en charge qui découle de ce modèle médical du handicap vise à améliorer le niveau d'adaptation de la personne. Le choix des méthodes de réadaptation dépend des références théoriques et des compétences pratiques des psychiatres. Il peut s'agir de thérapies comportementales, de réhabilitation psychosociale, de remédiation cognitive ou de psychothérapies.

Le *modèle médico-social* comprend au contraire le handicap psychique comme la conséquence des obstacles mis en place par la société à l'encontre de ces personnes. Certains obstacles sont liés au caractère très péjoratif des représentations collectives des maladies mentales, d'où découlent la stigmatisation et la discrimination des malades mentaux. D'autres obstacles sont représentés par le manque de soutien familial, amical et social, l'insuffisance des possibilités concrètes de prise en charge médicale, médico-sociale et sociale, et la survenue d'événements de vie négatifs. La prise en charge médico-sociale n'ayant que peu de prise sur l'évolution à court terme des représentations collectives de la maladie mentale, elle consiste essentiellement en la mise en place d'un accompagnement social et professionnel permettant d'acquérir les repères indispensables à une vie quotidienne aussi autonome que possible et à une qualité de vie satisfaisante, et de rétablir des liens sociaux. S'il est habituel de distinguer les prises en charge médicale et médico-sociale du handicap psychique, il n'est cependant pas justifié de les opposer car, dans la réalité quotidienne, elles sont parfaitement complémentaires et synergiques. C'est ensemble qu'elles concourent à l'amélioration du handicap, en adaptant à la fois les capacités des personnes et le milieu de vie. Les bénéfices obtenus en termes d'estime de soi et de restauration des liens sociaux sont souvent considérables, au point qu'ils semblent largement dépasser la somme des bénéfices apportés par chacune des modalités de prise en charge. Tout se passe comme si se mettait en place une dynamique que la seule technicité des actes médicaux et médico-sociaux ne permettait pas d'expliquer.

La notion de reconnaissance mutuelle

Successeur de Jürgen Habermas, Axel Honneth est l'actuel chef de file de l'école de Francfort en philosophie sociale. L'objectif général de ses travaux est l'identification des conditions permettant à une communauté d'assurer à l'ensemble de ses membres la meilleure réalisation de soi possible. Selon Honneth [8], les individus ne se constituent en personnes que s'ils s'estiment dotés de capacités positives et de qualités morales ; ils y parviennent grâce à la confirmation par autrui de ces capacités et de ces qualités. La reconnaissance mutuelle est précisément ce qui rend possible cette confirmation par autrui. Sans cette reconnaissance, un individu ne peut se penser en sujet de sa propre vie et s'appréhender comme une personne. La réalisation de soi dépend de l'intégration sociale, dans la mesure où c'est cette intégration qui permet de prendre part à l'organisation de la vie commune. La constitution du rapport à soi est donc indissociable de la constitution du rapport à autrui.

Honneth [8] s'appuie sur le modèle de la lutte pour la reconnaissance, développé par Hegel pour identifier trois modes complémentaires de reconnaissance mutuelle : la reconnaissance affective, la reconnaissance juridique et la reconnaissance sociale.

• La *reconnaissance affective* dépend d'abord des relations familiales, mais également des relations amoureuses et amicales, ainsi que des relations fondées sur le soin, la sollicitude et le souci de l'autre. Elle est associée à l'expérience subjective de confiance en soi : c'est la solidité et la réciprocité des liens affectifs qui confèrent à la personne cette confiance en soi sans laquelle elle serait incapable de participer avec assurance à la vie sociale.

• La *reconnaissance juridique* dépend quant à elle de la loi, qui se porte garante de la reconnaissance de la personne comme d'égale dignité. C'est parce qu'un individu est reconnu comme un sujet universel, porteur de droits et de devoirs, qu'il peut se sentir porteur des mêmes droits et devoirs qu'autrui et ainsi développer un sentiment de respect de soi.

• Enfin, la *reconnaissance sociale* dépend de la considération sociale qu'apportent le travail et toute contribution en faveur d'une communauté. La considération sociale est associée au sentiment de sa propre valeur aux yeux d'autrui et à l'estime de soi.

Le rôle majeur joué par la reconnaissance mutuelle dans l'appréhension de soi comme une personne a pour corollaire les effets dévastateurs de toute situation de déni de reconnaissance [9]. Que l'atteinte porte sur l'intégrité physique ou psychique de la personne, sur la reconnaissance de ses droits ou de sa valeur sociale, ces situations sont toujours vécues comme une atteinte de l'identité de l'individu tout entier. Elles sont à l'origine d'une expérience subjective de mépris, voire d'humiliation, et toujours de souffrance profonde.

L'apport de la notion de reconnaissance mutuelle à la compréhension du handicap psychique

Bien que n'abordant pas directement la question du handicap, et a fortiori celle du handicap psychique, les travaux de Honneth [8, 9] sur la reconnaissance mutuelle peuvent être sollicités pour mieux comprendre la notion de handicap psychique. Si l'on applique à la schizophrénie la grille d'analyse que propose Honneth, deux constats peuvent être faits. Force est tout d'abord de constater que les trois modes de reconnaissance mutuelle ont longtemps fait défaut dans la prise en charge des personnes souffrant de schizophrénie.

En excluant ces malades de la communauté des personnes, la société a lourdement failli à leur égard. L'hospitalisation au long cours appauvrissait considérablement les relations affectives qui conditionnent la reconnaissance mutuelle et la confiance en soi. Elle rendait à l'évidence impossible toute intégration sociale, qui aurait permis aux personnes d'œuvrer en faveur de la communauté et d'en tirer estime de soi et considération.

Les mesures de protection juridique confortaient la perception d'une absence d'égalité en droits des malades mentaux et d'une aliénation dans un statut juridique à part. Elles apparaissaient de ce fait comme des instruments de contrôle. Il s'agissait donc d'un déni de reconnaissance généralisé, dont la violence symbolique était extrême, ce dont témoignait la profonde dévalorisation de l'image que se faisaient d'elles-mêmes les personnes atteintes de schizophrénie.

Mais il faut également constater que, contrastant avec ce déni généralisé, les mesures médicales et médico-sociales développées depuis une cinquantaine

d'années apparaissent comme la volonté de la société de reconnaître les malades mentaux comme des personnes, au plein sens de ce terme.

Intérêt de la notion de reconnaissance mutuelle

La notion de reconnaissance affective donne tout son sens et toute sa cohérence à l'ensemble des mesures de réinsertion sociale des personnes en situation de handicap psychique, car ce sont ces mesures qui favorisent la mise en place des relations affectives sur lesquelles repose cette reconnaissance. Le rétablissement des liens familiaux y participe. Mais les personnels médico-sociaux jouent également un rôle important dans la mesure où ils peuvent, eux aussi, nouer des relations affectives avec ces personnes. Ces relations reposent sur la sollicitude à leur égard, le souci de leur mieux-être, l'instauration d'une confiance réciproque, l'intérêt pour la construction d'un parcours de vie prenant en compte la singularité de chaque personne. Ceci se traduit dans le quotidien des pratiques par la qualité de l'accueil, la bienveillance, la disponibilité, l'ouverture, l'écoute, tous gestes et attitudes qui permettent une reconnaissance affective de la personne. La notion de reconnaissance mutuelle permet également de renouveler la conception de la prise en charge psychiatrique. La réhabilitation sociale, les thérapies comportementales et la remédiation cognitive améliorent les capacités pratiques d'agir concrètement dans la vie quotidienne et d'interagir avec autrui pour établir des liens sociaux valorisants. Elles contribuent ainsi à restaurer la confiance en soi et l'estime de soi. En reconnaissant la réalité de la souffrance psychique et des difficultés affectives des personnes en situation de handicap psychique, les psychothérapies rendent possible un travail personnel sur la relation à soi et à autrui.

Mais il convient d'ajouter que si elle est nécessaire, la bonne disposition des personnels médicaux et médico-sociaux à l'égard des personnes en situation de handicap psychique n'est pas suffisante pour que l'ensemble de leurs actes et de leurs discours témoigne d'une authentique reconnaissance. Il faut également que ces personnels aient reconnu l'existence en eux-mêmes, comme en tout un chacun, d'une part de vulnérabilité, d'opacité, d'inexplicable. Seule la reconnaissance d'une absence de transparence à soi et de totale maîtrise sur soi permet d'éviter de projeter sur autrui la part d'inquiétante étrangeté qui est en chacun. Seule la reconnaissance de ses propres limitations permet de remettre en question le préjugé selon lequel le malade mental est une personne fondamentalement différente, et de faire l'expérience personnelle de l'absence de séparation entre le normal et le pathologique. C'est donc au prix d'un travail psychologique mené par les personnels médicaux et médico-sociaux sur leur propre faillibilité que la reconnaissance affective peut être reconnaissance mutuelle de la fragilité et de la vulnérabilité de chaque personne en situation de handicap psychique et générer non un rejet, mais une véritable empathie à leur égard.

L'aide aux personnes souffrant de maladie mentale a été longtemps conçue comme le moyen de leur permettre de recouvrer une dignité perdue. En affirmant a priori l'égale dignité des personnes en situation de handicap, les lois du 2 janvier 2002 et du 11 février 2005 sur le handicap promeuvent une tout autre conception de cette aide : celle-ci découle de la reconnaissance juridique préalable de leur égale dignité. Cette reconnaissance juridique oblige, non plus au sens d'une obligation affective, mais au sens d'une obligation juridique, ainsi qu'éthique. Elle oblige à mettre en place des mesures pour aider les personnes dans leur quotidien. Il s'ensuit un changement radical des relations avec ces personnes. Ceci met fin aux relations fondées sur le paternalisme, forme déguisée et bien-pensante du déni de reconnaissance.

Enfin, l'ensemble des mesures médicales et médico-sociales permet aux personnes d'œuvrer au sein des institutions sociales et professionnelles et d'en tirer considération et estime de soi. C'est le cas des structures d'hébergement en collectivité, qui offrent le gîte, le couvert et un ensemble de prestations matérielles qui améliorent notablement la qualité de vie. Mais au-delà de ce bénéfice évident, ces structures offrent bien davantage. Elles rendent possible le partage avec autrui d'un lieu de vie, de loisirs, de projets, et assurent ainsi les conditions d'une reconnaissance affective et sociale. Les structures de réinsertion professionnelle permettent à certaines personnes en situation de handicap psychique de travailler, et donc de gagner leur vie, d'être autonomes financièrement. Mais ces structures leur donnent là également bien davantage, un statut social et la possibilité de contribuer à une activité collective, donc la possibilité d'en recevoir une considération sociale et de se reconnaître comme un acteur social à part entière.

Les obstacles

La reconnaissance du handicap psychique est donc source de progrès indiscutables dans la prise en charge des personnes souffrant de schizophrénie. Pour autant, tout n'est pas pour le mieux dans le meilleur des mondes, et il ne s'agit pas de sombrer dans une vision idyllique de la réalité, qui ne serait qu'une autre forme de déni de reconnaissance, car les obstacles à la reconnaissance de ces personnes sont multiples [1].

Ils sont d'abord *médicaux*. Dans sa forme la plus invalidante, le handicap psychique se caractérise par le fait que les conditions de possibilité de la reconnaissance affective ne semblent pas pouvoir être réunies, démontrant a contrario le rôle crucial de ce mode de reconnaissance dans la prise en charge des personnes en situation de handicap psychique. Tout se passe comme si la schizophrénie sous-jacente contrecarrait la possibilité même de mettre en place les conditions effectives d'une reconnaissance. Les difficultés relationnelles majeures ou simplement l'absence de toute demande de la part de la personne en situation de handicap peuvent être autant d'obstacles à l'établissement d'une reconnaissance affective.

Les obstacles peuvent être également *économiques,* car la réinsertion professionnelle a une dimension économique essentielle, que ce soit en milieu protégé ou en milieu ordinaire de travail. À l'évidence, la logique économique, avec ses impératifs de concurrence, de compétitivité, de productivité, de rentabilité ne peut s'appliquer dans toute sa dureté à des personnes en situation de handicap psychique, particulièrement sensibles à toute forme de pression et de stress. Il convient donc de concilier en permanence la logique économique et le souci des personnes, en sachant que ces deux exigences ne sont pas sur un pied d'égalité, mais dans un rapport de subordination de l'une à l'autre. La logique économique doit toujours être subordonnée au souci des personnes, au seul service de celles-ci. Mais les valeurs de solidarité qui conditionnent cette réinsertion sont directement menacées par l'évolution actuelle du contexte économique et social, marqué par la mondialisation et la récente crise financière. Le risque existe que ces valeurs soient sacrifiées sur l'autel du réalisme économique. Une possible manipulation consiste à valoriser la notion de handicap psychique par les discours et les déclarations publiques, sans pour autant mettre en œuvre l'ensemble des mesures d'intégration sociale.

Un autre obstacle est représenté par l'*ambivalence* de certains professionnels et de certaines personnes en situation de handicap psychique *à l'égard du terme même de handicap psychique* [10]. Il s'agirait d'une étiquette comportant le risque de reconduire sous une autre dénomination la stigmatisation des malades mentaux. Ce risque est bien réel. Il découle de la tendance à vouloir réifier le handicap psychique, c'est-à-dire à l'appréhender comme une entité figée, chosifiée. Cette réification est l'expression d'une double méprise. Méprise relative tout d'abord à la notion même de handicap psychique. Celui-ci n'est pas une marque, permanente et définitive, qui caractérise une personne. C'est une situation multifactorielle et évolutive, qui témoigne des difficultés de la réalisation de soi et de la faillibilité des relations avec autrui. Méprise relative également à la notion de personne, que reflète bien l'expression « personne handicapée psychique ». Le handicap psychique vient ici qualifier la personne, la classer dans une catégorie particulière, en contradiction absolue avec la notion même de personne. Si elle est nécessaire, la reconnaissance juridique du statut de personne en situation de handicap psychique n'est donc pas suffisante pour promouvoir la réalisation de soi et l'insertion sociale. Elle ne prend sens qu'en s'intégrant dans un ensemble de mesures destinées à construire avec la personne un projet de vie véritablement valorisant.

Discussion

En mettant l'accent sur les conséquences d'une maladie mentale grave, essentiellement la schizophrénie, sur la vie quotidienne, la notion de handicap psychique permet de quitter le strict domaine médical de la maladie mentale. Ce qui est visé par cette notion, ce n'est plus une personne malade, mais une personne dans son environnement affectif, juridique et social, une personne dans sa globalité. C'est donc la clinique même de la schizophrénie qui se voit transformée. Elle n'est plus uniquement celle de l'entretien singulier et du comportement au sein d'une institution – clinique dont il ne s'agit bien sûr pas de nier la pertinence – mais elle est aussi une clinique de la personne dans son environnement affectif, juridique et social. En outre, mettre l'accent sur les conséquences de la maladie sur la vie quotidienne, et non sur la maladie en tant que telle, a pour corollaire le passage

de la notion de parcours de soins à celle de projet de vie. L'accompagnement n'est plus le fait des seuls psychiatres mais d'une multitude d'acteurs venant d'horizons disciplinaires et de domaines de compétences très divers et complémentaires.

La notion de handicap psychique rend également possible la prise en compte de la dimension sociale des troubles. La psychopathologie, traditionnellement conçue sur un mode individualiste, peut alors s'ouvrir aux théories de la socialisation qui, en retour, vérifient le bien-fondé de la notion de handicap psychique. En proposant une théorie de la socialisation et en montrant le rôle joué par la reconnaissance mutuelle dans la construction du rapport à soi et à autrui, les travaux de Honneth permettent d'envisager le handicap psychique, et plus largement l'ensemble des maladies mentales, dans leur dimension fondamentalement interactive, temporelle et historique. En associant chaque forme de reconnaissance mutuelle à une expérience subjective telle que la confiance en soi, le respect de soi ou l'estime de soi, ils prennent en compte la subjectivité et l'intersubjectivité des personnes. En affirmant le déploiement de la reconnaissance mutuelle dans trois ordres de socialité – affectivité, droit et solidarité – les travaux de Honneth permettent de penser ensemble ces trois ordres et d'en montrer l'interdépendance dans la construction du rapport à soi et les défaillances de celle-ci dans la maladie mentale. Au total, la notion de reconnaissance mutuelle donne sens et cohérence à l'ensemble des mesures médicales, médico-sociales et sociales de prise en charge des personnes en situation de handicap psychique. Elle réconcilie le modèle médical et le modèle médico-social du handicap en faisant apparaître ce qui leur est commun, la mise en place des conditions de possibilité de la formation de liens sociaux valorisants fondés sur la reconnaissance mutuelle, à l'origine d'une nouvelle dynamique de prise en charge des patients atteints de schizophrénie. Ainsi pourrait-on rendre compte des progrès majeurs de cette prise en charge observés depuis une quinzaine d'années, progrès qui ne peuvent s'expliquer ni par le seul avènement des neuroleptiques ni par la seule technicité des actes médicaux, médico-sociaux et sociaux. La notion de handicap psychique tend aujourd'hui à redonner sa pleine acception à la notion de personne, telle que celle-ci apparaît dans l'expression « personne en situation de handicap psychique » ; s'il en est ainsi, c'est parce que cette prise en charge permet d'instaurer chez ces personnes une relation à soi et à autrui fondée sur la reconnaissance de leur singularité et de leur égale dignité. La philosophie sociale de Honneth permet ainsi d'intégrer la prise en charge du handicap psychique dans une réflexion éthique, de laquelle découlent des propositions sur ce qu'il convient de faire et de ne pas faire à l'égard des personnes les plus vulnérables.

Conclusion

Les travaux de philosophie sociale de Honneth fournissent un cadre général d'interprétation du handicap psychique très différent, mais complémentaire, de celui proposé par les neurosciences pour la schizophrénie. Ce cadre est suffisamment ample pour que la notion de handicap psychique puisse être appréhendée dans toute sa complexité et qu'apparaissent des enjeux concernant l'ensemble de la psychiatrie et de la psychopathologie. Mais ce cadre théorique issu des sciences humaines et sociales ne saurait bien sûr répondre à toutes les questions, car certaines d'entre elles ne peuvent trouver des réponses que dans le champ des neurosciences, comme par exemple celles des bases biologiques de la reconnaissance mutuelle et de ses troubles dans la schizophrénie.

La notion de handicap psychique abordée sous l'angle de la reconnaissance mutuelle illustre ainsi de façon exemplaire la nécessité d'un dialogue entre neurosciences et sciences humaines et sociales, et ouvre des pistes de réflexion sur la nature d'un travail interdisciplinaire pertinent en psychiatrie. À tout le moins, chaque grand champ disciplinaire peut confirmer de son propre point de vue l'importance d'une question soulevée par l'autre champ disciplinaire. C'est ainsi par exemple que la philosophie sociale de Honneth confirme, si besoin était, le bien-fondé des travaux des neurosciences sur la cognition sociale et ses perturbations dans la schizophrénie.

Les deux champs disciplinaires peuvent également s'allier pour étudier un objet scientifique commun, par exemple les anomalies des représentations sociales, de la théorie de l'esprit ou de l'empathie dans la schizophrénie, les sciences humaines et sociales s'intéressant au versant psychique de l'objet et les neurosciences à son inscription neuronale [7]. Mais cette alliance trouve sa limite lorsqu'il s'agit de définir la nature de la relation unissant le versant psychique et le versant neuronal de l'objet, car cette relation ne peut s'inscrire

ni dans le discours des neurosciences ni dans celui des sciences humaines et sociales : il n'existe pas de théorie des états mentaux qui soit assimilable purement et simplement à une théorie des états neuronaux. Ces discours relèvent de perspectives hétérogènes, non réductibles l'une à l'autre et non dérivables l'une de l'autre. Ricœur rappelle à cet égard qu'il n'y a pas de troisième discours, de discours mixte, de savoir de surplomb qui unifierait les autres et rendrait compte de la totalité du psychisme humain [4].

Le travail interdisciplinaire pourrait davantage porter sur les contraintes et les limites que chaque grand champ disciplinaire impose à l'autre. Un travail interdisciplinaire pertinent serait alors de nature essentiellement épistémologique. Ainsi, les neurosciences soulignent-elles les limites de la reconnaissance mutuelle en montrant qu'une maladie mentale comme la schizophrénie peut contrecarrer la possibilité même de l'établir. À l'inverse, la philosophie sociale montre que l'ambition qu'ont les neurosciences de naturaliser la cognition sociale et ses perturbations dans la schizophrénie a ses limites. Il en est de même de leur ambition de naturaliser l'empathie. Il s'agit en définitive de promouvoir non pas une fusion des discours, mais un débat interdisciplinaire ouvert, tolérant et respectueux de la spécificité de chaque discipline, car si l'objet d'étude est commun, chaque discipline a son propre positionnement, ainsi que ses propres outils conceptuels, méthodologiques et techniques.

Références

1. Amara F, Jourdain-Menninger D, Mesclon-Ravaud M, Lecoq G. La prise en charge du handicap psychique, Paris, Inspection Générale des Affaires Sociales, 2011.
2. Ansermet F, Magistretti P. À chacun son cerveau : plasticité neuronale et inconscient. Paris, Éditions Odile Jacob, 2004.
3. Canguilhem G. Idéologie et rationalité. Dans l'Histoire des sciences de la vie. Nouvelles études d'histoire et de philosophie des sciences. 2e édition revue et corrigée, Paris, Librairie Philosophique J. Vrin, 1981.
4. Changeux JP, Ricoeur P. Ce qui nous fait penser. La nature et la règle, Paris, Éditions Odile Jacob, 1998.
5. Decety J, Ickes W. The social neuroscience of empathy. Cambridge, A Bradford Book, The MIT Press, 2009.
6. Falissard B. Cerveau et psychanalyse, tentative de réconciliation, Paris, L'Harmattan, 2008.
7. Georgieff N. L'empathie aujourd'hui : au croisement des neurosciences, de la psychopathologie et de la psychanalyse. Psychiatrie de l'Enfant, LI, 2008, *51 (2)* : 357-393.
8. Honneth A. La lutte pour la reconnaissance. Paris, Le Cerf, 2000.
9. Honneth A. La société du mépris. Paris, Éditions La Découverte, 2006.
10. Lovell AM, Troisoeufs A, Mora M. *In* : J Delbecq, F Weber (éds.), Revue Française des Affaires sociales « Handicap psychique et vie quotidienne », Du handicap psychique aux paradoxes de sa reconnaissance : éléments d'un savoir ordinaire des personnes vivant avec un trouble psychique grave. Paris, 2009 : 209-225.
11. Ouss L, Golse B, Georgieff N, Widlocher D. Vers une neuropsychanalyse ? Paris, Éditions Odile Jacob, 2010.
12. Wolff F. Notre humanité : d'Aristote à l'homme neuronal. Paris, Fayard, 2010.

Aspects cliniques

8

Prodromes psychotiques

. . . .

P. McGorry et S. Goldstone[1]

Le contexte d'intervention précoce dans la pathologie psychotique

Le déclenchement des troubles psychotiques chez un sujet jeune constitue une réelle menace. Ces pathologies potentiellement graves et parfois mortelles apparaissent classiquement en fin d'adolescence ou chez l'adulte jeune [24], à un moment de la vie où les jeunes doivent faire face à la difficile transition de l'enfance à l'indépendance de l'âge adulte. Dans cette période, les jeunes sont confrontés à la recherche de leur individualité, ce qui inclut la mise en place de leurs propres réseaux sociaux, le début des relations sexuelles, la poursuite de leur formation et le début de leur vie professionnelle. Ce processus de transition a changé au cours des dernières décades, à la fois sur le plan quantitatif et sur le plan qualitatif, particulièrement dans les sociétés occidentales, avec les changements rapides de l'environnement social, économique et technologique, l'âge adulte pouvant ne pas être atteint solidement avant la trentième année [4]. Ainsi, il n'est pas surprenant que l'émergence d'une pathologie mentale grave puisse rompre la trajectoire développementale des jeunes et entraîner une souffrance et un handicap limitant ou bloquant même, et de façon sérieuse, leurs perspectives d'avenir.

La pathologie mentale chez les jeunes est trop souvent associée à une invalidité permanente, un fonctionnement social défectueux, une faible réussite académique, une consommation de drogues et une violence, entraînant ainsi une série de dysfonctionnements et de handicaps qu'il est difficile de rompre [16]. Un important rapport de l'OMS portant sur le coût global de la maladie a estimé que l'impact négatif maximum, en termes sociaux et économiques, atteignait son apogée à 22 ans [33]. Notre société investissant massivement chez les jeunes pour leur permettre d'atteindre l'âge adulte et de devenir à leur tour socialement et économiquement productifs, toute maladie invalidante qui empêche le jeune d'utiliser son potentiel, particulièrement une maladie qui requiert des soins sur plusieurs décades, est un désastre.

Historiquement, le pronostic des patients atteints de schizophrénie est considéré comme peu encourageant, avec un déclin progressif et inévitable accepté comme la norme. Jusqu'à une période récente, cette regrettable perception a engendré un large nihilisme thérapeutique, avec des efforts thérapeutiques limités, retardés, contradictoires et largement palliatifs. Cependant, au cours des vingt dernières années, cette vue pessimiste de la schizophrénie a quelque peu changé. Depuis les années 1980, des recherches fructueuses portant sur le premier épisode psychotique ont instauré un climat dans lequel les besoins cliniques spécifiques des jeunes ont pu être appréciés pour la première fois [10, 25]. En même temps, les dégâts causés par les longs délais avant l'accès à des soins efficaces, ainsi que les modes d'entrée traumatiques dans les services psychiatriques classiques, ont été reconnus. C'est ainsi que la possibilité d'empêcher ou de minimiser ces dégâts a commencé à préoccuper de nombreux cliniciens du monde entier.

1. Traduction de Jean Daléry.

Dans les années 1990, les premiers services cliniques dévolus à la psychose précoce ont été ouverts, en premier à Melbourne, Australie, et rapidement après au Royaume-Uni, en Europe, en Amérique du Nord et en Asie. Dans le monde, des centaines de programmes d'intervention précoce se focalisent sur les seuls besoins des jeunes concernés par l'apparition de pathologies mentales graves [13].

Notre approche actuelle des troubles psychotiques est plus optimiste, largement du fait des efforts méthodiques des cliniciens et des chercheurs consacrés au développement du paradigme de l'intervention précoce, avec l'objectif d'améliorer le devenir des jeunes affectés par la psychose. À la suite de grandes études internationales, il est devenu de plus en plus évident que l'évolution de ces troubles n'était pas fixée une bonne fois pour toutes avec une inévitable détérioration dans le fonctionnement social et occupationnel et un mauvais pronostic considéré comme la norme, mais qu'elle était plutôt souple et malléable [6, 11, 19, 30]. L'étude des facteurs de risque pouvant influencer l'évolution a montré que certains de ces facteurs étaient malléables, et que leur prise en compte et leur intégration dans le traitement pouvaient potentiellement limiter ou réparer les dégâts. Ceci explique l'intérêt croissant pour les interventions précoces, avec l'objectif de prévenir la transition des stades précoces vers un trouble psychotique authentique et persistant, ou, au moins, de prévenir ou de réduire la morbidité secondaire ou collatérale associée à l'éclosion du trouble psychotique.

Définition de la phase prodromique

La plupart des études initiales sur la psychose précoce se sont focalisées sur le moment le plus approprié pour reconnaître et traiter, de façon spécifique, le premier épisode. Dans ces premiers travaux, un résultat fondamental a été l'identification de la *durée de la psychose non traitée* (DUP) comme étant le témoin du risque pronostique le plus important, une longue DUP étant à la fois un marqueur et un facteur de risque potentiellement indépendant de mauvaise évolution [36]. De plus, dans la mesure où il a été reconnu depuis longtemps que, chez la plupart des patients, une période prolongée avec des symptômes atténués ou en dessous du seuil et un fonctionnement défectueux précédait le premier épisode psychotique [3], une prise en charge au cours de la période prépsychotique a été proposée comme moyen de réduire la durée globale de la psychose non traitée et ainsi d'améliorer, de retarder ou même d'empêcher l'apparition du trouble complet [51]. Cependant, un progrès permettant d'atteindre ce but se heurte à un défi majeur : l'identification prospective de sujets à risque de développer un premier épisode dans un avenir proche, c'est-à-dire les sujets qui sont en phase prodromique.

Des études rétrospectives sérieuses ont montré que la phase prodromique était, pour une grande part, caractérisée par des symptômes non spécifiques. Des discrètes perturbations de la pensée, de la perception, de la volonté et de l'action sont régulièrement rapportées comme étant des symptômes fondamentaux du prodrome [21]. Des symptômes négatifs tels qu'une baisse de la concentration et de l'énergie et une absence de dynamisme prédominent au début de cette phase, accompagnés par des symptômes généraux tels que troubles du sommeil, anxiété et irritabilité. Des troubles affectifs, notamment dépressifs, sont également habituels. Chez la plupart, ces symptômes ont tendance à fluctuer et à s'associer progressivement jusqu'à une période tardive avec l'émergence des symptômes psychotiques ne dépassant pas le seuil. Finalement, les symptômes positifs se renforcent et peuvent culminer vers une franche transition psychotique (Figure 8-1) [18, 20]. De façon typique, l'aggravation du niveau du déficit social et professionnel s'accompagne d'une aggravation de la symptomatologie, et la plus grande partie du déficit associé aux symptômes psychotiques,

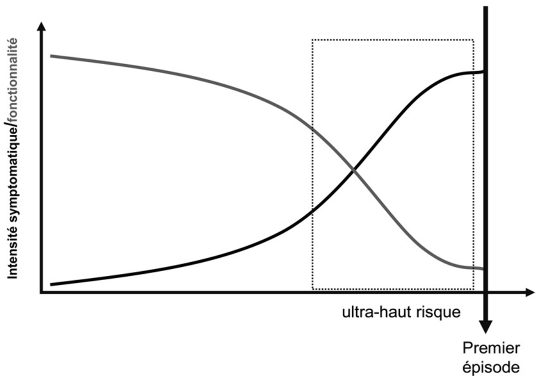


FIGURE 8-1. – La phase prodromique de la psychose.

particulièrement la schizophrénie, se met en place avant le début de la psychose franche et devient difficile à corriger même si le premier épisode psychotique est traité de façon efficace [18]. Ceci explique pourquoi la notion d'intervention avant la transition vers un état psychotique caractérisé est intéressante. Cependant, dans la mesure où ces symptômes, y compris les expériences d'allure psychotique en dessous du seuil, sont fréquents dans la population générale, particulièrement chez les adolescents et les jeunes adultes, ils ne peuvent pas faire porter le diagnostic d'état prépsychotique en eux-mêmes [43]. De plus, l'identification des facteurs de risques supplémentaires et des critères spécifiques est nécessaire si l'on veut réduire le risque de faux positifs, comme il est nécessaire d'éviter un traitement inutile et la stigmatisation associée au diagnostic de maladie mentale.

Dans le milieu des années 1990, nous avons été les premiers à introduire des critères opérationnels permettant l'identification prospective des sujets pouvant être considérés comme étant dans la phase prodromique de la maladie. Ces *critères d'ultra-haut risque* (UHR) sont basés sur une combinaison de preuves épidémiologiques et de facteurs connus trait/état de risques de psychose [46] (Tableau 8-I). Ils comportent :

– avoir un âge compris entre 14 et 30 ans, dans la mesure où les sujets de cette tranche d'âge ont un risque accru de développer un trouble psychotique *et*

– demander une aide, dans la mesure où les jeunes qui ne sont pas perturbés par leurs symptômes et qui n'ont pas été confrontés à une baisse de leur fonctionnalité sont moins sujets à devenir sérieusement malades dans un avenir proche *et*

– avoir des symptômes psychotiques positifs atténués *ou*

– avoir eu des symptômes psychotiques gênants pendant une courte période de temps *ou*

– avoir des antécédents familiaux de trouble psychotique associé à une baisse récente de la fonctionnalité.

Par la suite, ces critères ont été validés par plusieurs études internationales [47]. Dans notre étude initiale sur un an portant sur un groupe de 49 sujets prodromiques, le taux de patients à haut risque qui développaient une psychose au-dessus du seuil atteignait 40,8 % [46, 52]. Par la suite, l'Étude longitudinale nord-américaine sur les prodromes (NAPLS) portant sur 291 sujets prodromiques suivis pendant deux ans a trouvé un taux de transition de 35 %, soit un risque relatif de transition vers une psychose au-dessus du seuil de 405 [7]. Cependant, des études plus récentes ont montré un taux de transition de 16 % avec un risque relatif de 200 [49]. Les explications de ces taux de transition plus bas ne sont pas évidentes ; ils peuvent être la conséquence d'une détection plus précoce et d'une prise en charge plus efficace, ou bien de l'envoi d'un nombre plus important de patients « faux positifs » dans les cliniques pour patients à haut risque, ou encore un biais temporel dans la mesure où les sujets adressés précocement ont une plus longue période de suivi avant la transition. De toute façon, l'évolution habituelle des sujets à haut risque n'est pas la psychose *per se* mais plutôt l'émergence ou la persistance de la

TABLEAU 8-I. – Critères ultra-haut risque : les patients (1) doivent être âgés de 14 à 30 ans ; (2) être adressés à un service spécialisé pour une aide ; (3) avoir les critères d'un ou plus des groupes suivants.

Groupe 1 : symptômes psychotiques positifs atténués	• Présence d'au moins un des symptômes suivants : idées de références, croyances bizarres ou pensée magique, trouble de la perception, idéation paranoïde, pensée et discours bizarres, comportement et présentation bizarres • Fréquence des symptômes : au moins plusieurs fois par semaine • Ancienneté des symptômes : présents au cours de l'année écoulée • Durée des symptômes : présents depuis plus de 1 semaine et moins de 5 ans
Groupe 2 : symptômes psychotiques brefs limités et intermittents	• Symptômes psychotiques transitoires. Présence d'au moins un des symptômes suivants : idées de référence, pensée magique, idéation paranoïde, discours ou pensée bizarre • Durée de l'épisode : inférieure à 1 semaine • Fréquence des symptômes : au moins plusieurs fois par semaine • Les symptômes disparaissent spontanément • Ancienneté : doivent avoir débuté au cours de l'année écoulée
Groupe 3 : facteurs traits et état de risques	• Personnalité schizotypique chez le sujet identifié, ou trouble psychotique chez un apparenté de 1er degré • Baisse significative de l'état mental ou de la fonctionnalité, pendant au moins 1 mois et moins de 5 ans • Cette baisse de la fonctionnalité doit être apparue au cours de l'année passée

pathologie non psychotique, avec, classiquement, un mélange d'anxiété et de dépression [1, 37]. Par conséquent, les implications sont évidentes et en faveur du traitement des patients UHR qui doivent être considérés comme étant à risque de troubles mentaux plus larges et durables.

Traitement pendant la phase prodromique – les prises en charge actuelles

L'opérationnalisation et la validation des critères de UHR ont permis aux chercheurs de conduire des essais dans ce groupe de patients répondant à ces critères en élaborant différents protocoles, avec l'objectif de prévenir la transition vers une psychose en dessus du seuil. Les essais réalisés à ce jour sont résumés rapidement ci-dessous et dans le tableau 8-II. Notre groupe a réalisé le premier de ces essais sous la forme d'une étude portant sur la comparaison de l'association thérapie cognitive (TCC) et petites doses d'un antipsychotique atypique (rispéridone) (n = 31) avec la prise en charge habituelle (n = 28) [29]. Les sujets étaient randomisés, mais ni les patients ni les investigateurs n'étaient aveugles de la modalité de la prise en charge. À la fin d'une période de traitement de 6 mois, le taux de transition psychotique était plus faible dans le groupe recevant un traitement que dans le groupe contrôle (9,7 % versus 35 %, p = 0,026).

TABLEAU 8-II. – Essais cliniques des protocoles thérapeutiques chez les jeunes à ultra-haut risque de psychose.

Authors	*Intervention*	*Timeframe of study*	*Outcome (intervention versus control groups)*	
McGorry et al. 2002 ; Phillips et al. 2007	RCT of CBT + 1-2 mg/day risperidone versus needs-based psychosocial support	6 months of treatment + 6 months of follow-up Medium-term follow-up at 3-4 years post-baseline	N = 59	Rate of transition to psychosis 9,7 % versus 35 % ; p = 0,026
McGlashan et al. 2006	RCT of 5-15 mg/day olanzapine versus placebo	12 months of treatment + 12 months of follow-up	N = 60	Rate of transition to psychosis 16,1 % versus 37,9 % ; p = 0,09
Ruhrmann et al. 2007	RCT of 50-800 mg/day amisulpride + needs-focused intervention versus needs-focused intervention alone	12 weeks	N = 124	Improvement in both groups, with a significantly greater improvement seen in the aripiprazole group for positive (F(1,98)=7,83, p < 0,01), negative (F(1,98)=4,85, p < 0,05) and general symptoms (F(1,98)=4,63, p < 0,05)
Woods et al. 2007	Open-label pilot study of 5-30 mg/day aripiprazole	8 weeks	N = 15	Statistically significant reductions in positive, negative and general symptoms (F = 9,2, p < 0,001), with 11/15 participants responding to treatment
Cornblatt et al. 2007	Naturalistic study of antidepressants or atypical antipsychotics	2 years	N = 48	Rate of conversion to psychosis : 43 % of those in the antipsychotic group versus 0 in the antidepressant group
Morrison et al. 2004	RCT of CBT vs monitoring of mental state	6 months of treatment + 6 months of follow-up	N = 58	Rate of conversion to psychosis 6 % versus 26 % ; p = 0,019
Bechdolf et al. 2006	Multicentre RCT of CBT versusstandard care	12 months	N = 128	Rate of conversion to psychosis 1,6 % versus 13,8 %, p = 0,02
Amminger et al. 2010	RCT of 1,2 g/day omega-3 fatty acids versus placebo	12 weeks of treatment + 40 weeks of follow-up	N = 81	Rate of conversion to psychosis 4,9 % versus 27,5 % ; p = 0,007

Cependant, dans une période supplémentaire de suivi sur six mois, ce résultat n'était plus statistiquement significatif, du fait d'une observance incomplète de patients recevant de la rispéridone et évoluant vers un trouble psychotique pendant la période de suivi. Tous les patients qui étaient totalement observants au traitement pendant la période initiale de six mois restaient non psychotiques, même s'ils avaient interrompu leur traitement pharmacologique. Notre étude a été la première à démontrer que la survenue de la psychose pouvait être retardée, sinon prévenue, grâce à une prise en charge spécifique. Cependant, notre étude combinant médicament et TCC, il n'est pas possible de repérer la composante active de la prise en charge. Les résultats démontrent également un bénéfice supplémentaire lorsque le traitement est prolongé, cette notion étant renforcée par un suivi à long terme, mais sans qu'il soit possible de démontrer le maintien de cet avantage au-delà d'une période de 3-4 ans [37].

Par la suite, une étude plus rigoureuse, randomisée, en double aveugle contre placebo, a été réalisée par les chercheurs de l'Université de Yale, États-Unis. De petites doses d'olanzapine (n = 31) ont été comparées au placebo (n = 29) sur une période de 12 mois, suivie par une période de surveillance de 12 mois [26]. Le traitement par olanzapine réduit les symptômes prodromiques de façon statistiquement significative par rapport au placebo. Il réduit également le taux de transition psychotique, mais de façon non significative. Des effets latéraux associés à l'olanzapine, notamment une prise de poids notable, ont été observés ce qui conduit à une interprétation plus modeste des résultats. À ce stade de la maladie, le ratio risque/bénéfice pour l'olanzapine apparaît moins favorable que pour la rispéridone.

Des études ouvertes avec aripiprazole et amisulpride ont été récemment réalisées dans des cohortes de sujets UHR. Dans l'étude aripiprazole, 15 sujets UHR étaient traités avec une dose flexible de 5-30 mg/jour pendant 8 semaines [45]. Des améliorations des scores aux échelles cliniques ont été observées dès la première semaine de traitement et aucun participant à l'étude n'a évolué vers une transition psychotique. Les effets latéraux étaient limités. Des résultats similaires ont été constatés avec amisulpride [40] dans un essai randomisé incluant 124 UHR sujets en phase prodromique initiale tardive et recevant, pendant 12 semaines, soit amisulpride (50-800 mg/jour) avec prise en charge en fonction des besoins, soit la seule prise en charge en fonction des besoins. À la fin de l'étude, le groupe amisulpride présentait une amélioration significativement supérieure des symptômes positifs ($F(1,98) = 4,63$, $p < 0,01$) et des symptômes négatifs ($F(1,98) = 5,70$, $p < 0,05$) par rapport au groupe contrôle. Les effets latéraux étaient minimes, avec hyperprolactinémie et prise de poids modérée. Dans leur ensemble, ces résultats suggèrent un profil d'efficacité et de tolérance prometteur de ces produits chez les sujets UHR.

Plus récemment, l'intérêt s'est porté sur la possibilité de prescrire des antidépresseurs pour réduire le risque de développer un trouble psychotique chez des sujets UHR. Cornblatt et al. [9] ont rapporté une étude naturaliste de jeunes avec prodromes et traités soit par antidépresseur soit par antipsychotique. Douze sur les 28 patients (43 %) qui avaient reçu des antipsychotiques ont évolué vers un trouble psychotique authentique, alors qu'aucun des 20 patients traités par antidépresseurs n'a évolué vers un trouble psychotique. Sur la base d'une revue de la littérature, Fusar-Poli et al. [15] ont rapporté des résultats identiques. Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec prudence du fait de la nature non contrôlée des études : des différences peuvent exister en termes de symptômes de base, de fonctionnalité ou d'autres variables, et la non-observance était beaucoup plus importante dans le groupe de patients traités par antipsychotiques que dans le groupe traité par antidépresseur. Notre étude initiale [29] a montré que les antidépresseurs prescrits en fonction des besoins n'avaient pas d'impact sur le taux de transition. Il n'y a toujours pas d'étude randomisée comparant antidépresseur et placebo chez des sujets UHR.

La première étude d'un traitement psychologique seul chez les sujets UHR a été réalisée à Manchester, Royaume-Uni [31]. Cinquante-huit sujets ont été randomisés, un groupe recevant une thérapie cognitive pendant 6 mois, l'autre groupe ayant un suivi simple. À 12 mois, en comparaison avec le groupe contrôle, le groupe ayant bénéficié d'un traitement cognitif présentait un taux de transition psychotique plus bas (6 % versus 26 %, $p < 0,05$) et une diminution plus marquée des symptômes psychiatriques ($p < 0,02$). Avec un suivi sur 3 ans, la thérapie cognitive entraînait une diminution significative du taux de transition vers un trouble psychotique et une réduction de la probabilité de recevoir un traitement antipsychotique. De la même façon, pour Bechdolf et al. [5], les patients qui présentaient un état prodromique précoce repéré par la présence de symptômes de base bénéficiaient,

au vingt-quatrième mois, d'une supériorité de la thérapie cognitive sur le soutien psychologique, avec une diminution de la progression vers des symptômes psychotiques en dessous du seuil et vers un trouble psychotique complet. L'étude OPUS [34] a confirmé une diminution du taux de transition psychotique dans un groupe de patients porteurs de trouble schizotypique et bénéficiant du programme OPUS. Ce programme consistait en une prise en charge individuelle intensive, une implication familiale et une approche psychoéducationnelle dans le cadre d'un ensemble de TCC.

Dans une récente et élégante étude en double aveugle versus placebo, nous avons comparé l'association TCC/rispéridone avec placebo/TCC et placebo/soutien psychologique dans un groupe de 115 sujets UHR [38]. Le taux de transition psychotique était bas dans les trois groupes, suggérant que les antipsychotiques pouvaient ne pas être nécessaires pour les sujets UHR, au moins comme traitement de première intention. Les différences entre cette étude et nos études précédentes peuvent s'expliquer par le fait que les cohortes de sujets UHR de l'étude la plus récente étaient repérées plus précocement ou qu'elles étaient moins « enrichies » en pourcentage de vrais positifs.

Enfin, dans une étude particulièrement prometteuse et une prise en charge apparemment modeste, Amminger et al. ont conduit une étude contrôlée avec un acide gras oméga-3, l'acide eicosapentaénoïque (EPA) versus placebo, dans un groupe de 80 adolescents UHR. Après 12 semaines de traitement, 8 des 38 sujets (21,1 %) dans le groupe placebo et 1 des 38 (2,6 %) dans le groupe EPA ont évolué vers un trouble psychotique complet, ce qui est statistiquement significatif ($p = 0,028$). Aucun effet secondaire cliniquement significatif n'a été rapporté et l'EPA a été bien accepté par les patients de ce groupe. De façon plus notable, l'effet thérapeutique s'est maintenu à 6 mois de suivi [2]. Dans la mesure où de nombreux arguments plaident en faveur d'un effet positif plus général de l'EPA sur les souffrances psychologiques [14], un traitement bénin avec des acides gras oméga-3 est particulièrement pertinent pour les sujets du groupe UHR avec leurs nombreux symptômes hétérogènes et leur psychopathologie complexe.

En résumé, les résultats des études sur les prises en charge des patients UHR sont prometteurs, mais il reste une incertitude clinique. Preti et al. ont réalisé une méta-analyse des études publiées à ce jour et ont retrouvé une différence protocole expérimental versus placebo de 31 % versus 11 %, ce qui est statistiquement significatif [39]. On peut donc dire que ces traitements sont efficaces et que des études supplémentaires sont nécessaires pour en définir la séquence temporelle et le rapport risque/bénéfice. Un suivi de plus en plus précoce laisse penser que les stratégies les plus bénignes, comme l'EPA ou une prise en charge psychosociale, par exemple les TCC et les thérapies de soutien, sont les plus appropriées pour les sujets UHR qui sont demandeurs de soins. Ces traitements doivent être proposés en priorité ; ce n'est que si les symptômes et le déficit persistent ou s'aggravent que d'autres options, par exemple médicamenteuses, peuvent être envisagées. Le taux élevé d'expériences d'allure psychotique dans la population générale est cohérent avec une prise en charge adaptée à la situation clinique, les traitements antipsychotiques n'étant pas nécessaires pour la majorité des sujets demandeurs d'aide et présentant des symptômes psychotiques en dessous du seuil. Néanmoins, le traitement antipsychotique garde son intérêt pour la recherche future en tant que stratégie de deuxième ou troisième ligne dans cette population. À l'évidence, de faibles doses d'antipsychotiques à large spectre pourraient avoir un effet neuroprotecteur, aider à réduire anxiété et dépression et entraîner des effets latéraux minimes. Ils peuvent garder une place dans le choix de la stratégie en retardant ou empêchant le déclenchement du trouble psychotique, particulièrement chez les sujets ne répondant pas aux traitements plus bénins, et si les symptômes sont plus intenses, durables et source de souffrance. La seule sévérité des symptômes, telle que nous l'avons définie dans la « transition vers la psychose », peut ne pas être un bon indicateur pour prescrire un traitement antipsychotique. D'autres facteurs, tels que le type de symptômes, et d'autres situations cliniques comme une comorbidité/abus de substance, des facteurs précipitants et stressants, des facteurs génétiques et d'autres marqueurs biologiques, etc. pourraient permettre dans l'avenir de choisir le traitement optimal pour chaque patient. Cependant, si les antipsychotiques sont à envisager pour le petit groupe de sujets qui restent en souffrance malgré le traitement initial psychosocial ou autre, les meilleurs candidats sont ceux qui ont un profil métabolique et une sécurité neurologique plus favorables comme la quétiapine et l'aripiprazole. À l'évidence, nous avons besoin d'études plus rigoureuses pour caractériser les risques et les bénéfices de cette étape.

Recherche de marqueurs biologiques de la phase prodromique

Même si la validité prédictive des critères UHR est acceptable, la majorité des sujets UHR ne développeront pas de troubles psychotiques [1, 37]. Très clairement, nous avons besoin de critères prédictifs plus raffinés. Même si des critères plus fins pourront être définis dans l'avenir [44, 49], il n'en reste pas moins vrai que l'identification de marqueurs biologiques nous permettant une évaluation précise du risque est cruciale, non seulement dans le but de meilleures approches thérapeutiques, mais également pour une meilleure compréhension des mécanismes biologiques qui sous-tendent le déclenchement de la maladie. Une série de modifications fonctionnelles et neurobiologiques ont été repérées chez les patients porteurs de schizophrénie, et les preuves sont de plus en plus nombreuses pour suggérer qu'un certain nombre de celles-ci sont également présentes aussi bien chez les jeunes membres de la famille des patients que chez les sujets UHR, particulièrement chez ceux qui évoluent vers un trouble psychotique au-dessus du seuil.

Des déficits cognitifs ont été décrits à la fois chez des jeunes sujets UHR qui évoluent vers un trouble schizophrénique et chez les jeunes membres de la famille des patients schizophrènes. Des déficits du QI et d'autres aspects des fonctions cognitives tels que l'attention, la mémoire verbale, les fonctions exécutives et la cognition sociale ont été régulièrement observés. De plus, des études de suivi suggèrent que ces déficits se développent et s'aggravent avec la progression de la maladie [23]. Très peu d'études d'imagerie ont étudié les structures et le fonctionnement cérébraux chez les sujets UHR. De façon intéressante, cependant, des études récentes réalisées chez des sujets UHR montrent des altérations dans les structures et le fonctionnement de certaines régions cérébrales, particulièrement les cortex frontaux et temporaux, et ces altérations sont corrélées avec les résultats neuropsychologiques [35]. Cependant, dans la mesure où ces altérations surviennent dans le contexte de changements impliquant le processus dynamique de la maturation cérébrale tardive, il est difficile de savoir si elles représentent de vrais marqueurs biologiques du déclenchement du trouble psychotique ou plus simplement la trajectoire normale du développement cérébral à cet âge. D'autres études sont nécessaires pour clarifier cette très importante question.

Recherche sur la psychose précoce et évolution vers une psychiatrie préventive

La question de cibler des techniques préventives sur des groupes particuliers de sujets et définies en fonction des risques, des coûts et des bénéfices a été soulevée pour la première fois il y a trois décennies [17]. Comme nous avons relativement peu de connaissances sur les facteurs de risque à l'origine et/ou impliqués dans le déclenchement des maladies mentales, les chercheurs ont proposé de considérer les symptômes en dessous du seuil, d'une part, comme des facteurs de risque vers des troubles caractérisés tels que la schizophrénie et la dépression majeure, et, d'autre part, comme pouvant être la cible d'une prise en charge préventive et donc constituer un pas vers une thérapeutique préventive des maladies mentales sévères [12, 32]. La validation de critères UHR opérationnels, et, par voie de conséquence, la démonstration que la présence de ces critères conférant un risque vers une transition psychotique pouvait être réduite par des prises en charge spécifiques [48], ont entraîné une impulsion considérable vers un changement paradigmatique en psychiatrie : l'évolution vers une psychiatrie préventive, plutôt que palliative [22], dans laquelle la prédiction du risque pouvait permettre de faciliter la détection précoce et de cibler des thérapeutiques préventives adaptées, non seulement pour les troubles psychotiques, mais également pour toutes les maladies mentales graves.

La proposition d'inclure le « syndrome de risque psychotique » ou « le trouble psychotique atténué » en tant que nouvelle catégorie de troubles dans le DSM-5 [8] a surgi à la suite de ce récent changement paradigmatique. L'argument d'inclure le syndrome de risque psychotique en tant que nouvelle entité diagnostique a été renforcé par la prise de conscience croissante du fait que les troubles mentaux en général, et les troubles psychotiques en particulier, ne sont pas des pathologies statiques rigoureusement définies à partir d'évolutions et d'étiologies qui leur seraient propres, mais plutôt des troubles qui se chevauchent et se développent par étapes [27]. Notre système de classification actuel échoue dans la reconnaissance du devenir complexe d'une maladie mentale sévère débutante ; la façon dont les symptômes se développent et évoluent dans un schéma de flux/reflux n'a pas été largement étudiée. Nous manquons de définitions claires qui permettraient de distinguer les

formes bénignes et limitées des formes avec des symptômes représentant les stades précoces d'une évolution vers des conditions persistantes et handicapantes, malgré une évidence forte que les symptômes en dessous du seuil prédisent un trouble futur [12]. Bien qu'il soit largement accepté que le besoin de soins précède clairement le moment où un diagnostic formel peut être porté, il n'existe pas, pour le moment, de recommandations pour définir les stades cliniques initiaux permettant de guider le traitement précoce, laissant ainsi la modalité et la séquence thérapeutiques au libre choix du soignant. La proposition d'inclure le syndrome de risque de psychose/syndrome de psychose atténuée en tant qu'entité diagnostique, et de le considérer comme un premier pas vers le questionnement sur ces thèmes, est source de controverses et pose des questions spécifiques nécessitant des études ultérieures [50].

Premièrement, le fait que l'évolution la plus courante de la situation UHR n'est pas la psychose *per se*, mais plutôt la persistance ou l'émergence d'une maladie non psychotique [1, 37], apporte donc du poids à l'idée d'un « syndrome de risque pluripotentiel » qui précède des évolutions plus spécifiques pouvant se mettre en place avec la persistance, la progression ou l'aggravation des symptômes. Ainsi, il existe des arguments en faveur d'un élargissement de la catégorie « syndrome de risque » en incluant ce stade précoce, au cours duquel il existe clairement un besoin de soins plus général et avant l'apparition de symptômes plus spécifiques traduisant la progression de la pathologie et faisant alors discuter des traitements plus spécifiques, médicamenteux ou psychosociaux.

Deuxièmement, des discussions existent encore autour de la question de savoir si les stratégies préventives pour les sujets UHR doivent être centrées sur la schizophrénie ou plus largement sur les troubles psychotiques. Dans la mesure où le diagnostic de schizophrénie est difficile à porter avant la présence de symptômes pendant un temps prolongé, et en l'absence de prise en charge pendant la phase UHR, le patient peut ne pas bénéficier d'un traitement utile et basé sur les preuves à un moment où il serait particulièrement nécessaire, non seulement pour son effet préventif, mais également pour réduire sa souffrance, diminuer le risque suicidaire et le risque de consommation de toxiques et de dégradation fonctionnelle.

Troisièmement, et de façon non moins importante, des prises en charge efficaces pour les sujets UHR ont été développées. Comme il a été discuté plus haut, les prises en charge ont donné des résultats très prometteurs bien que préliminaires. À ce stade, le champ de la recherche sur la psychose précoce comporte une incertitude clinique. Beaucoup reste à découvrir, et une exploration active des options et des séquences thérapeutiques lors de cette phase cruciale, grâce à des essais thérapeutiques sophistiqués, est nécessaire. Néanmoins, le repérage de variantes du concept de syndrome en dessous du seuil comme une hypothèse de travail dans un but de recherche, pas forcément dans le DSM ou l'ICD, autorise un pas supplémentaire vers la constitution d'une structure pour le dépistage et la prévention, et, par voie de conséquence, un élan nouveau vers le développement de traitements basés sur des preuves pour les premières phases des maladies mentales au sens large. Pour progresser sur ce point, nous devons dépasser le lien entre UHR et psychose.

Une note de prudence

Il est important de connaître les pièges et les risques potentiels de dégâts causés par l'usage du terme de syndrome de risque, plus particulièrement par le postulat que les besoins de traitements sont les mêmes que pour les troubles complets. Ceci a été controversé, particulièrement du fait de la confusion entre la question de la définition des frontières du soin d'un côté, et le moment de la mise en route du traitement antipsychotique de l'autre. Clairement, la médicalisation excessive, définie comme l'usage prématuré des antipsychotiques, est un danger réel. Tandis que les symptômes manifestes doivent être traités en tant que tels, l'adage « avant tout, ne pas nuire » (ou du moins la balance risque/bénéfice) doit être clairement présent à l'esprit dans le choix du traitement. Ainsi, des traitements bénins tels que l'EPA ou des interventions psychosociales, par exemple TCC ou traitement de soutien, sont les mieux adaptés en première ligne chez les sujets UHR, tandis que la prescription des antipsychotiques doit être réservée pour les sujets qui répondent mal ou pas du tout.

Trop souvent, la stigmatisation est une conséquence importante du diagnostic psychiatrique, particulièrement le diagnostic de psychose. Chez les jeunes, la question de la stigmatisation par l'usage de l'étiquette « à risque de psychose » est une véritable question qu'il convient de poser dans la mesure où la plupart des structures de santé mentale restent porteuses de

stigmatisation. La réponse que nous privilégions est celle d'élargir le concept de syndrome de risque, comme nous l'avons défendu plus haut, pour y inclure un syndrome de risque à potentiel multiple qui indique simplement un besoin de soins plutôt que d'indiquer une évolution qui peut ou non se produire. Un autre facteur crucial dans la réduction de la stigmatisation consiste à tenir compte du contexte culturel et du contexte de soins [48]. Compte tenu du contexte démographique de ce groupe de patients, le meilleur modèle de service est celui qui favorise des soins pluridisciplinaires dans un cadre respectueux et amical mettant l'accent sur l'optimisme et l'espoir dans l'avenir. Ceci a été la préoccupation de la majorité des services de recherche sur UHR. En Australie, les récentes réformes de santé mentale ont considérablement accéléré la création de structures non stigmatisantes de soins pour les jeunes [28].

Résumé et conclusions

> « Je suis convaincu que de nombreuses pathologies débutantes peuvent être interrompues avant que le contact performant avec la réalité ne soit complètement interrompu. » Henry Stack Sullivan [42].

Il y a presque un siècle, Henry Stack Sullivan anticipait le potentiel d'une psychiatrie préventive qui est maintenant entrée dans nos objectifs. Bien que négligée jusqu'à une période récente, la recherche clinique sur les troubles psychotiques a fait surgir un intérêt considérable pour l'intervention précoce avec, comme but ultime, la prévention primaire, non seulement des troubles psychotiques mais également de l'ensemble des maladies mentales. Ceci a conduit à un changement de paradigme : l'évolution vers une psychiatrie avec prévention secondaire et l'objectif de soins préventifs personnalisés.

Alors qu'il existe maintenant un important faisceau de preuves en faveur de l'importance de l'intervention précoce dans les troubles psychotiques, en termes de gains humains, sociaux et économiques [41], de nombreuses questions restent en suspens. Au niveau le plus basique, les facteurs de risque cliniques et trait/état qui forment la base de nos critères prédictifs actuels sont relativement grossiers. L'identification des endophénotypes et des marqueurs biologiques permettant une évaluation précise du risque est d'une importance cruciale, non seulement pour la méthodologie de meilleures approches thérapeutiques mais également pour une meilleure compréhension des mécanismes biologiques qui sous-tendent le déclenchement de la maladie. Les études thérapeutiques qui ont été conduites à ce jour sont prometteuses et ont démontré la réalité du concept. Cependant, les meilleures stratégies et les séquences d'intervention à proposer à chacun des stades du déclenchement de la maladie restent à établir, et de larges essais cliniques issus de la recherche biologique sont nécessaires pour répondre à ces questions.

En conclusion, les deux dernières décades ont vu une transformation croissante de notre compréhension des maladies mentales. La recherche ciblée vers une meilleure compréhension des états psychotiques et des soins meilleurs pour les patients avec troubles psychotiques a fait évoluer la psychiatrie vers une approche préventive, plus en accord avec l'approche habituelle dans la médecine somatique. L'intervention précoce, pierre angulaire de la psychiatrie préventive, concerne maintenant l'ensemble du spectre diagnostique, et cette nouvelle et fascinante question laisse entrevoir des bénéfices humains, économiques et de santé publique à une échelle beaucoup plus grande que celle que l'on aurait pu imaginer il y a à peine une décennie.

Références

1. Addington J, Cornblatt BA, Cadenhead KS et al. At clinical high risk for psychosis : Outcome for nonconverters. Am J Psychiatry, 2011, *168* : 800-805.
2. Amminger GP, Schafer MR, Papageorgiou K et al. Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders : a randomized, placebo-controlled trial. Arch Gen Psychiatry, 2010, *67* : 146-154.
3. an der Heiden W, Hafner H. The epidemiology of onset and course of schizophrenia. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2000, *250* : 292-303.
4. Arnett JJ. Emerging adulthood. The winding road from the late teens through the twenties. New York, Oxford University Press, 2004.
5. Bechdolf A, Wagner M, Veith V et al. Randomized controlled multicentre trial of cognitive behaviour therapy in the early initial prodromal state : effects on social adjustment post treatment. Early Interven Psychiatry, 2007, *1* : 71-78.
6. Bertelsen M, Jeppesen P, Petersen L et al. Five-year follow-up of a randomized multicenter trial of intensive early intervention vs standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness : the OPUS trial. Arch Gen Psychiatry, 2008, *65* : 762-771.

7. Cannon TD, Cadenhead K, Cornblatt B et al. Prediction of psychosis in youth at high clinical risk : a multisite longitudinal study in North America. Arch Gen Psychiatry, 2008, *65* : 28-37.
8. Carpenter WT. Anticipating DSM-5 : should psychosis risk become a diagnostic class ? Schizophr Bull, 2009, *35* : 841-843.
9. Cornblatt BA, Lencz T, Smith CW et al. Can antidepressants be used to treat the schizophrenia prodrome ? Results of a prospective, naturalistic treatment study of adolescents. J Clin Psychiatry, 2007, *68* : 546-557.
10. Crow TJ, MacMillan JF, Johnson AL, Johnstone EC. A randomised controlled trial of prophylactic neuroleptic treatment. Br J Psychiatry, 1986, *148* : 120-127.
11. Crumlish N, Whitty P, Clarke M et al. Beyond the critical period : longitudinal study of 8-year outcome in first-episode non-affective psychosis. Br J Psychiatry, 2009, *194* : 18-24.
12. Eaton WW, Badawi M, Melton B. Prodromes and precursors : epidemiologic data for primary prevention of disorders with slow onset. Am J Psychiatry, 1995, *152* : 967-972.
13. Edwards J, McGorry P. Implementing early intervention in psychosis : a guide to establishing early psychosis services. London, Martin Dunitz, 2002.
14. Freeman MP, Hibbeln JR, Wisner KL et al. Omega-3 fatty acids : evidence basis for treatment and future research in psychiatry. J Clin Psychiatry, 2006, *67* : 1954-1967.
15. Fusar-Poli P, Valmaggia L, McGuire P. Can antidepressants prevent psychosis ? Lancet, 2007, *370* : 1746-1748.
16. Gibb SJ, Fergusson DM, Horwood LJ. Burden of psychiatric disorder in young adulthood and life outcomes at age 30. Br J Psychiatry, 2010, *197* : 122-127.
17. Gordon RS, Jr. An operational classification of disease prevention. Public Health Rep, 1983, *98* : 107-109.
18. Hafner H, Maurer K, Loffler W et al. Modeling the early course of schizophrenia. Schizophr Bull, 2003, *29* : 325-340.
19. Henry LP, Amminger GP, Harris MG et al. The EPPIC follow-up study of first-episode psychosis : longer-term clinical and functional outcome 7 years after index admission. J Clin Psychiatry, 2010, *71* : 716-728.
20. Huber G. The heterogeneous course of schizophrenia. Schizophr Res, 1997, *28 :* 177-185.
21. Huber G, Gross G. The concept of basic symptoms in schizophrenic and schizoaffective psychoses. Recenti Prog Med, 1989, *80* : 646-652.
22. Insel TR. The arrival of pre-emptive psychiatry. Early Interven Psychiatry, 2007, *1* : 5-6.
23. Keshavan MS, Kulkarni S, Bhojraj T et al. Premorbid cognitive deficits in young relatives of schizophrenia patients. Front Hum Neurosci, 2010, *3* : 62.
24. Kessler RC, Berglund P, Demler O et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. Arch Gen Psychiatry, 2005, *62* : 593-602.
25. Lieberman JA, Alvir JM, Woerner M et al. Prospective study of psychobiology in first-episode schizophrenia at Hillside Hospital. Schizophr Bull, 1992, *18* : 351-371.
26. McGlashan TH, Zipursky RB, Perkins D et al. Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. Am J Psychiatry, 2006, *163* : 790-799.
27. McGorry PD, Nelson B, Goldstone S, Yung AR. Clinical staging : a heuristic and practical strategy for new research and better health and social outcomes for psychotic and related mood disorders. Can J Psychiatry, 2010, *55* : 486-497.
28. McGorry PD, Tanti C, Stokes R et al. Headspace : Australia's National Youth Mental Health Foundation - where young minds come first. Med J Aust, 2007, *187* (*Suppl)* : 68-70.
29. McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ et al. Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. Arch Gen Psychiatry, 2002, *59* : 921-928.
30. Melle I, Larsen TK, Friis S et al. Early detection of first psychosis : TIPS sample five year outcomes. Schizophr Bull, 2009, *35* : 330.
31. Morrison AP, French P, Walford L et al. Cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultra-high risk : randomised controlled trial. Br J Psychiatry, 2004, *185* : 291-297.
32. Mrazek PJ, Haggerty RJ. Reducing the risks for mental disorder : frontiers for preventive intervention research. Washington DC, National Academy Press, 1994.
33. Murray CJ, Lopez AD. The global burden of disease. Geneva, World Health Organization, 1996.
34. Nordentoft M, Thorup A, Petersen L et al. Transition rates from schizotypal disorder to psychotic disorder for first-contact patients included in the OPUS trial. A randomized clinical trial of integrated treatment and standard treatment. Schizophr Res, 2006, *83* : 29-40.
35. Pantelis C, Yucel M, Bora E et al. Neurobiological markers of illness onset in psychosis and schizophrenia : The search for a moving target. Neuropsychol Rev, 2009, *19* : 385-398.
36. Perkins DO, Gu H, Boteva K, Lieberman JA. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia : a critical review and meta-analysis. Am J Psychiatry, 2005, *162* : 1785-1804.
37. Phillips LJ, McGorry PD, Yuen HP et al. Medium term follow-up of a randomized controlled trial of interventions for young people at ultra high risk of psychosis. Schizophr Res, 2007, *96* : 25-33.
38. Phillips LJ, Nelson B, Yuen HP et al. Randomized controlled trial of interventions for young people at ultra-high risk of psychosis : study design and baseline characteristics. Aust N Z J Psychiatry, 2009, *43* : 818-829.
39. Preti A, Cella M. Randomized-controlled trials in people at ultra high risk of psychosis : a review of treatment effectiveness. Schizophr Res, 2010, *123* : 30-36.
40. Ruhrmann S, Bechdolf A, Kuhn KU et al. Acute effects of treatment for prodromal symptoms for people putatively in a late initial prodromal state of psychosis. Br J Psychiatry, 2007, *51 (Suppl)* : 88-95.

41. SINGH SP. Early intervention in psychosis. Br J Psychiatry, 2010, *196* : 343-345.
42. SULLIVAN HS. The onset of schizophrenia. Am J Psychiatry, 1927, *6* : 105-134.
43. VAN OS J, HANSSEN M, BIJL RV, VOLLEBERGH W. Prevalence of psychotic disorder and community level of psychotic symptoms : an urban-rural comparison. Arch Gen Psychiatry, 2001, *58* : 663-668.
44. WOODS SW, ADDINGTON J, CADENHEAD KS et al. Validity of the prodromal risk syndrome for first psychosis : findings from the North American Prodrome Longitudinal Study. Schizophr Bull, 2009, *35* : 894-908.
45. WOODS SW, TULLY EM, WALSH BC et al. Aripiprazole in the treatment of the psychosis prodrome : an open-label pilot study. Br J Psychiatry, Suppl 2007, *51 (Suppl)* : 96-101.
46. YUNG AR, MCGORRY PD. The initial prodrome in psychosis : descriptive and qualitative aspects. Aust N Z J Psychiatry, 1996, *30* : 587-599.
47. YUNG AR, MCGORRY PD. Prediction of psychosis : setting the stage. Br J Psychiatry, 2007, *51 (Suppl)* : 1-8.
48. YUNG AR, MCGORRY PD, FRANCEY SM et al. PACE : a specialised service for young people at risk of psychotic disorders. Med J Aust 2007, *187 (Suppl)* : 43-46.
49. YUNG AR, NELSON B, STANFORD C, et al. Validation of « prodromal » criteria to detect individuals at ultra high risk of psychosis : 2 year follow-up. Schizophr Res, 2008, *105* : 10-17.
50. YUNG AR, NELSON B, THOMPSON AD, WOOD SJ. Should a « Risk Syndrome for Psychosis » be included in the DSM-5 ? Schizophr Res, 2010, *120* : 7-15.
51. YUNG AR, PHILLIPS LJ, MCGORRY PD et al. Prediction of psychosis. A step towards indicated prevention of schizophrenia. Br J Psychiatry, 1998, *172 (Suppl)* : 14-20.
52. YUNG AR, PHILLIPS LJ, YUEN HP et al. Psychosis prediction : 12-month follow up of a high-risk « prodromal » group. Schizophr Res, 2003, *60 :* 21-32.

9

SCHIZOPHRÉNIES À DÉBUT PRÉCOCE

O. Bonnot, F. Gollier-Briant, C. Laurent et D. Cohen

Les schizophrénies dans leur ensemble sont des pathologies psychiatriques sévères et invalidantes. Nous présentons dans ce chapitre les formes précoces (c'est-à-dire débutant avant 18 ans) qui sont encore mal connues et trop souvent considérées comme des formes adultes débutant plus tôt. Bien qu'il y ait une continuité entre les formes précoces et celles plus tardives, les schizophrénies à début précoce (SDP) sont une pathologie à part entière qu'il est important de connaître en raison de spécificités influençant le bilan et la prise en charge.

Traiter la question des schizophrénies précoces implique de revenir sur l'historique de ces pathologies avant d'en aborder l'épidémiologie, la clinique et les principes de prise en charge.

RAPPEL HISTORIQUE

Les premières descriptions des schizophrénies ne datent que du début du XIXe siècle. En effet, il n'existe aucune description scientifique, ou dans la littérature générale, évoquant un cas de schizophrénie avant cette période. En 1806, John Haslam, pharmacien à Bedlam en Grande-Bretagne, décrit dans son livre *Illustrations of madness* toute la vie de James Tilly Matthews. Ce marchand de thé présentait une symptomatologie délirante autour d'un complot de prise de contrôle des esprits par un gang utilisant un métier à tisser pulsant de l'air (*air loom*). Ce cas est considéré comme la première description de schizophrénie. Trois ans après, en 1809, Philippe Pinel dans son *Traité médico-philosophique sur l'aliénation mentale ou la manie* décrira des cas d'hallucinations et de délires, dont un chez un enfant de 13 ans. Plus tard, en 1857, Morel décrit des sujets jeunes, intelligents et évoluant brutalement vers la stupidité, puis la démence. En 1863, Kahlbaum va décrire une affection que son élève Hecker nommera, en 1871, l'hébéphrénie. Il s'agit alors d'un processus morbide qui survient à la puberté et qui aboutit assez rapidement à la démence. Kahlbaum, pour sa part, introduira en 1890 le terme d'héboïdophrénie pour désigner une forme mineure et de meilleur pronostic, séparée de la catatonie, décrite en 1874. Enfin, entre 1887 et 1898, Eugène Kraepelin va distinguer la folie maniaco-dépressive, connue depuis l'antiquité, et la *dementia praecox*. Dès son 7e traité de psychiatrie (1904), il regroupait sous le terme de *dementia praecox*, l'ancienne catatonie de Kahlbaum, l'hébéphrénie de Hecker et la démence paranoïde. Fortement influencé par les travaux de Morel autour de la théorie de la dégénérescence, il percevait la *dementia praecox* comme une maladie dégénérative. Cette vision a persisté à l'adoption dans son 8e traité (1913) du terme schizophrénie apporté par Bleuler (1911).

Pour Bleuler, la schizophrénie est une maladie marquée en premier lieu par la dissociation, traduite par les 4 A (ce qu'il va appeler les symptômes primaires) : ambivalence, relâchement des associations, discordance affective et autisme. Délires et hallucinations, de même que la catatonie, étaient perçus comme la symptomatologie secondaire, psychogène, c'est-à-dire une « réaction de l'âme malade au processus psychogène de base ». L'autisme, remarquons-le, était défini comme une tendance à préférer le fantasme à la réalité. Son

caractère primaire dans la symptomatologie sera repris par Minkowski (1923), pour qui l'autisme est le « noyau phénoménal subtil » de la schizophrénie. Bleuler envisageait l'évolution d'un sujet vers la schizophrénie comme non obligatoire, il pensait que l'on n'était pas nécessairement schizophrène depuis la naissance. Tant sur l'évolution (obligatoire) que sur la sémiologie, Kraepelin était en divergence profonde avec Bleuler.

Le concept de psychose unifié va durablement lier les délires, les hallucinations (la psychose) et les schizophrénies. On le retrouve dans les critères de premier rang de Kurt Schneider (1957), où la perception délirante joue un rôle central, et plus encore dans le DSM et la CIM issue (à partir de 1980) des mouvements néokraepelinien et de l'avènement de la psychométrie associés à l'athéisme comme modèle épistémologique. Bien entendu, l'incorporation prédominante de la psychose dans les critères de schizophrénie se retrouve dans la schizophrénie à début précoce, comme nous allons le voir, même si après des décennies d'hégémonie, la position kraepelinienne relayée par Schneider est discutée avec plus d'insistance.

Les liens historiques et cliniques avec les troubles envahissants du développement (TED) seront abordés dans le chapitre sur les antécédents développementaux.

Épidémiologie

La prévalence des schizophrénies, toutes formes confondues, est légèrement inférieure à 1 %, mais leur incidence est beaucoup plus faible car se sont des pathologies chroniques. Si elles touchent majoritairement les adultes, on estime que 20 % des patients présentant une schizophrénie décompensent avant l'âge de 19 ans [15]. Il apparaît que cette pathologie est d'autant plus rare qu'elle est précoce. En effet, sur le total des schizophrénies, 1 % décompense avant l'âge de 10 ans, 4 % avant 15 ans et 43 % de garçons et 28 % de filles avant 19 ans [20].

Aujourd'hui, on parle de schizophrénie à début précoce (SDP) lorsque la pathologie débute avant l'âge de 18 ans et de schizophrénie à début très précoce (SDTP) lorsqu'elle débute avant l'âge de 13 ans. Les travaux épidémiologiques sont nettement moins nombreux pour les schizophrénies à l'adolescence, et moins encore dans l'enfance. La définition de sous-groupes diagnostics plus homogènes a permis d'obtenir des données plus fiables, mais peu nombreuses, sur la prévalence de la schizophrénie précoce par rapport aux autres troubles du développement [17] et de s'accorder sur une prévalence de 0,03 % dans la population générale, dont seulement un cinquième correspondrait à « une schizophrénie à début très précoce », c'est-à-dire avant l'âge de 13 ans. Des travaux dans ce domaine sont, cependant, hautement nécessaires, car il n'existe aucun registre national, ou international, et le sous-diagnostic semble être la règle.

Présentation clinique

On peut distinguer plusieurs formes de schizophrénies à début précoce. Schématiquement, nous décrirons trois formes :

– les formes apparaissant chez un sujet au fonctionnement prémorbide allant de peu à pas altéré ;

– les formes évolutives d'un trouble du spectre de l'autisme ;

– les formes organiques ou à forte suspicion d'organicité.

Forme apparaissant chez un sujet au fonctionnement prémorbide allant de peu à pas altéré

C'est la forme qui peut être la plus adultomorphe. Ses caractéristiques cliniques générales ne diffèrent pas fondamentalement de la description syndromique de la pathologie adulte pour les classifications CIM-10 et DSM-IV. Les différences vont être plus quantitatives que qualitatives. En effet, si la symptomatologie peut être considérée comme identique, de nombreuses études font état de différence dans la part des symptômes négatifs, plus importants que les symptômes positifs ; et cela d'autant plus que la symptomatologie est précoce. D'autres différences peuvent être retrouvées, en particulier pour les patients les plus jeunes. Les troubles sont souvent plus anciens que l'appréciation initiale qu'on peut en avoir. En effet, leur début est en général insidieux et il existe souvent une certaine égodystonie. En conséquence, le patient peut être enclin à parler de ces symptômes à des pairs, ou des adultes, mais ceux-ci sont souvent déstabilisés, ou inquiets, face à des propos anxieux, incohérents, subdélirants et très imaginatifs.

Ces échanges peuvent amener une certaine méfiance chez le patient et donc une réticence à évoquer la symptomatologie avec le médecin alors même qu'il peut avoir une conscience assez nette de leur caractère pathologique (contrairement à l'adulte). Le déni plus classique des troubles se retrouve plus volontiers dans les formes les plus tardives.

La dimension, quasi pathognomonique chez l'adulte, de trouble du contact et d'étrangeté, est peu présente dans les formes précoces. Cela est en partie en lien avec l'égodystonie et peut conduire à des difficultés ou erreurs diagnostiques, en particulier avec la dépression. L'état dépressif constitue d'ailleurs un diagnostic différentiel qui est évoqué devant l'aboulie, le retrait, l'amimie ou l'absence de trouble du contact ; cependant, la tristesse est rarement présente.

Par ailleurs, au-delà des symptômes présents chez le sujet, il semble que plus le début des troubles est précoce, plus on va retrouver d'antécédents développementaux et l'installation insidieuse est plus fréquente que les débuts brutaux. En effet, on sait déjà qu'une forte proportion de schizophrènes adultes présentent des antécédents prémorbides psychopathologiques pendant l'enfance. De nombreux travaux récents ont également mis en évidence dans la schizophrénie à début précoce un développement cognitif, linguistique et social altéré bien avant l'apparition des symptômes franchement psychotiques. On retrouve souvent en effet, chez les patients présentant des SDP, des antécédents prémorbides tels que des anomalies neurodéveloppementales minimes, des déficits attentionnels ou émotionnels, des troubles du langage ou des déficits cognitifs discrets, mais également des troubles envahissants du développement (*voir* plus loin) [19].

Le développement psychomoteur des patients présentant des SDP semble marqué par des troubles de la latéralisation et de la coordination motrice. On note souvent des troubles psychomoteurs, des résultats inférieurs à la normale pour les tests d'efficience, des troubles du langage ainsi que des troubles des interactions sociales. Les données concernant le niveau scolaire sont contradictoires.

Enfin, les SDP sont associées à une sévérité de la maladie plus importante ainsi qu'à une plus forte dimension héréditaire et une atteinte préférentielle des garçons, comme cela a été observé dans d'autres troubles à début précoce.

Au total, cette forme « classique » et consensuelle de schizophrénie chez le sujet de moins de 18 ans est marquée par une symptomatologie négative plus marquée et la présence de symptômes prémorbides plus fréquents et plus variés que dans les formes adultes. Et cela est d'autant plus vrai que le début des troubles est précoce.

Forme évolutive d'un trouble du spectre autistique

Cette forme n'est pas consensuelle dans la littérature même si, paradoxalement, cliniquement elle est bien connue des cliniciens. La question de l'évolution d'un trouble autistique vers une schizophrénie occupe une place importante dans la littérature.

Elle est importante à connaître car, en raison des troubles de la communication et de l'association fréquente avec un retard mental dans l'autisme, le diagnostic d'hallucinations, de délire ou de repli schizophrénique est assez difficile à faire.

Là encore, un rappel historique et quelques données d'épidémiologie sont nécessaires. La définition principale de l'autisme est due à Léo Kanner qui publia un article en 1943 décrivant 11 enfants qu'il appela « autisme infantile » [19]. Ces enfants présentaient de graves troubles de la communication, un repli et une intolérance au changement. L'utilisation du terme autisme, qui se réfère directement à celui utilisé par Bleuler en 1911 pour la schizophrénie, est pour le moins « confusionnante » et a laissé penser qu'il s'agissait d'une forme précoce du même trouble. De fait, jusqu'au début des années 1970, les psychoses précoces et les autismes étaient, particulièrement en Amérique du Nord, appelés schizophrénie infantile. Les travaux de Rutter et de Kovlin [10, 21, 31] ont cependant montré que les enfants dont la symptomatologie psychotique était précoce étaient différents de ceux pour lesquels elle était tardive dans les domaines : 1) des antécédents neurologiques ; 2) des symptômes eux-mêmes [24] ; 3) des antécédents familiaux ; 4) de l'évolution à long terme.

Le concept de *trouble envahissant du développement* (TED), qui apparaît dans le DSM-III (1980) sous la forme de troubles de la communication, du langage et de stéréotypie, va former le cœur du diagnostic d'autisme. Dès 1987, dans la version révisée du DSM, le DSM-III-R, apparaît la catégorie des TED non spécifiés (TED-NS) pour rendre compte de difficultés diagnostiques importantes. Ces difficultés persistent encore de nos jours où le diagnostic de TED-NS est largement

utilisé. Récemment, des travaux et des observations concordantes ont permis de réinterroger l'absence de liens affichés entre autisme et schizophrénie.

Présentation des études de l'histoire développementale des patients schizophrènes

Quelques études de cas ont décrit des situations où des patients présentant clairement une schizophrénie pouvaient également répondre, ou avoir répondu dans le passé, aux critères de TED [29]. Krasil'nikov et al. étudient 48 sujets schizophrènes chez qui ils retrouvent des signes pouvant permettre de répondre partiellement aux critères de TED [12] ; Konstantareas et al. étudient 28 sujets [11], 14 autistes et 14 schizophrènes pour lesquels les auteurs trouvent des recouvrements diagnostiques. Citons également le travail de Cantor qui, sur 30 sujets schizophrènes, a pu montrer que 7 présentaient un diagnostic d'autisme avant 30 mois [4]. L'étude de Sheitman porte sur 21 schizophrènes adultes de 18 à 60 ans résistant aux traitements pour lesquels l'évaluation autistique (réalisée avec l'Autism behavior checklist) est positive pour 15 d'entre eux [22]. Les deux autres études portent sur des patients présentant des schizophrénies précoces ayant toutes débuté avant l'âge de 12 ans. Watkins et al. trouvent 10 sujets sur 18 présentant des antécédents de TED (3 répondant aux critères d'autisme infantile et 7 ayant les éléments d'un TED-NS) [32]. Alaghband-Rad et al. trouvent quant à eux 8 sujets sur 23 ayant des antécédents de TED (3 autistes, 5 TED-NS) [1]. La cohorte de 71 patients schizophrènes précoces du NIMH retrouve quant à elle 6 sujets ayant des antécédents de TED (8 %) auxquels s'ajoutent 21 sujets (30 %) répondant aux critères de MDI[1]. Le concept de MDI est assez proche du concept français de dysharmonie. Le total approche donc les 40 % de sujets [26].

1. *Multi Dimensionally Impaired (MDI) group* : concept développé par l'équipe du NIMH. Ce sont des patients présentant des critères de schizophrénie mais avec des distinctions essentielles :
– épisodes brefs et intermittents de psychoses et de perturbation des perceptions, typiquement en réponse à un stress (contrairement aux SDP) ;
– de longues périodes (journalières) de labilité émotionnelle disproportionnées par rapport aux événements ;
– troubles des cognitions sociales mais avec un désir d'engagement de la relation ;
– déficits cognitifs, en particulier en traitement de l'information ;
– pas de réel et clair trouble du cours de la pensée ;
– comorbidité avec le trouble de l'hyperactivité avec déficit attentionnel.

Au total, il semble qu'une petite moitié des sujets présentant une schizophrénie précoce ont des antécédents de TED dont certains répondent même aux critères stricts d'autisme infantile. Sur cette population particulière, plus sévère sur le plan symptomatique, il apparaît que la question du lien entre schizophrénie et TED au sens large peut se poser avec pertinence.

Les études de devenir des patients autistes ou TED

Étudiée avec une méthodologie différente, cette question reste très discutée. En effet, deux études longitudinales d'enfants autistes (et non plus de population de patients schizophrènes) font référence sur ce sujet et ont donné l'impression de clore le débat. D'une part, le travail de Volkmar et Cohen [30] qui en 1991 ont étudié une cohorte de 163 enfants autistes dont un seul a développé une schizophrénie et, d'autre part l'étude sur 22 ans de suivi de Mouridsen et al. [18] en 1999 qui sur 38 autistes n'en a trouvé aucun. Sur 122 patients présentant un trouble du spectre de l'autisme (67 Asperger, 50 TED-Nos et 7 autistes) une équipe suédoise retrouve 10 % de trouble psychotique selon le DSM-IV [8]. Pour être complet, il faut citer le travail de Sporn de l'équipe de Rapoport [25], qui dispose au NIMH de la plus grande cohorte mondiale de SDP qui n'a pu montrer aucune différence clinique entre 55 patients présentant une schizophrénie précoce sans antécédent de TED et 19 patients présentant des antécédents de ce type. Finalement, la littérature la plus documentée concerne spécifiquement les TED-NS (pour une revue détaillée de la littérature voir le travail très complet de Jeffrey Sverd [27]).

Le syndrome d'Asperger, en raison probablement de son individualisation discutable, a été étudié de façon précise. L'étude de Tantam (citée par [27]) porte sur 85 sujets dont 18 présentent des troubles psychotiques (3 uniquement sont cependant clairement diagnostiqués schizophrènes). L'étude de Wing et al. [33] montre que sur 18 patients de 16 ans et plus, diagnostiqués comme présentant un syndrome d'Asperger, l'un présente des hallucinations et un délire, un autre présente une catatonie stuporeuse et le dernier présente une pathologie schizophréniforme. On peut rapprocher de ces travaux sur l'Asperger des études concernant la schizoïdie et la personnalité schizotypique. En effet, certains auteurs considèrent que ces troubles sont très proches du syndrome d'Asperger et que, chez l'enfant,

il représente une forme d'autisme de haut niveau [34]. Sur une population de 22 enfants de moins de 10 ans, suivis durant au moins dix ans, présentant un trouble schizoïde, 8 ont rapporté des expériences psychotiques ou mystiques, deux recevant finalement le diagnostic de schizophrénie [34]. Au total, la littérature de suivi d'enfants autistes ou autres TED est moins favorable à l'hypothèse d'un continuum entre TED et schizophrénie, même si les chiffres faibles pour les TED dans leur ensemble, et très faibles, voire nuls pour les autistes, ne peuvent l'exclure.

Pour conclure, il est raisonnable de penser que l'autisme, en soi, puisse éventuellement être un facteur de risque de schizophrénie. Quelques auteurs déjà cités soutiennent clairement cette position [28].

Sur le plan clinique, cette forme d'évolution schizophrénique de TED garde les caractéristiques des schizophrénies même si elle est marquée par la symptomatologie négative et de replis et que les hallucinations et le délire, souvent présents, sont parfois difficiles à mettre en évidence.

Forme organique ou à forte suspicion d'organicité

Compte tenu de l'incidence des schizophrénies, il n'est pas inhabituel que des patients présentant une pathologie du spectre de la schizophrénie présentent également une pathologie organique, même rare. Certaines associations sont cependant plus fréquentes qu'attendues et peuvent donc être considérées comme des formes associées ou des formes à étiopathogénie organique.

Un exemple illustratif peut être donné par le syndrome vélocardiofacial dû à la microdélétion 22q11. C'est l'une des causes génétiques les plus fréquentes de retard de développement psychomoteur et de troubles psychiatriques, touchant 1 nouveau-né sur 5 000. Au plan phénotypique, ce syndrome est parfois présenté par l'acronyme CATCH-22 (C = trouble Cardiaque, A = faciès Anormal, T = hypoplasie Thymique, C = fente palatine (*Cleftpalate* en anglais), H = Hypocalcémie). Les troubles psychiatriques sont également variés : schizophrenie, autisme, THADA ou troubles bipolaires sont présents chez 30 % à 56 % des sujets [7]. En ce qui concerne les schizophrénies, on estime que 20 à 35 % des patients présentant une microdélétion 22q11 (Del 22) répondent aux critères de schizophrénie du DSM-IV. D'un autre côté, dans des larges populations de schizophrènes, la prévalence de cette anomalie génétique est trouvée dans une fréquence variable de 5 % à moins de 1 % selon les études. Au-delà de la microdélétion 22q11, on retrouve des troubles schizophréniques dans une large variété de troubles organiques : sclérose tubéreuse de Bourneville, syndrome de Prader-Willi (Tableau 9-I).

On peut insister sur deux formes organiques de schizophrénies aiguës ou chroniques, celles liées aux maladies neurométaboliques et celles liées aux troubles immunologiques.

Les maladies neurométaboliques sont essentiellement des pathologies congénitales de surcharges ou de carences, c'est-à-dire qu'une substance A qui se dégrade habituellement en substance B va s'accumuler en raison, essentiellement, de l'absence de l'enzyme permettant le passage de A à B, et que la substance B va quant à elle faire défaut à l'organisme. L'un des points intéressants concernant ces pathologies parfois traitables est qu'elles peuvent s'associer à des signes psychiatriques isolés ou à des signes neurologiques infracliniques. Leur diagnostic est souvent complexe mais elles peuvent être évoquées devant des signes d'atypicité psychiatriques et, dans ce cas, recherchées dans des centres spécialisés après quelques examens simples [2].

Les pathologies immunologiques représentent une cause possible de troubles schizophréniques, particulièrement chez l'enfant et l'adolescent. Des séries récentes dans ces populations, sur des patients catatoniques (les schizophrénies sont le diagnostic psychiatrique le plus fréquent associé aux catatonies chez l'enfant et l'adolescent), montrent que près de 20 % présentent une organicité, avec des lupus, des sarcoïdoses et autres pathologies de ces champs [13]. Récemment, l'importance des encéphalopathies à anticorps anti-NMDA a été pointée [6].

Pour mémoire, rappelons que l'on retrouve également des troubles schizophréniques, aigus le plus souvent, associés à des situations infectieuses, comme certaines encéphalites, la maladie de Lyme, des troubles endocriniens, comme la maladie d'Addison, de Cushing ou certaines hyperparathyroïdies ou encore la consommation de certains toxiques ou de médicaments.

Le tableau 9-I reprend les associations les plus documentées.

Le point essentiel est clinique. Ces schizophrénies, qui peuvent être considérées comme des schizophrénies-like, présentent un certain nombre d'atypicité

TABLEAU 9-I. – Principales pathologies organiques pouvant être associées à une symptomatologie schizophrénique.

Syndrome de déficit nutritionnel
Pellagre (déficit en vitamine B3) Biermer (déficit en vitamine B12) Autre déficit en vitamines : A, D ?
Troubles endocriniens
Maladie d'Addison Maladie de Cushing Hyper- et hypothyroïde et hyperparathyroïdie
Anomalies chromosomiques : maladies neurométaboliques
Homocystéinurie par déficit en MTHFR (1p36.3) Trouble cycle de l'urée Niemann-Pick type C (18q11-q12) Wilson (13q143-q21.1) Porphyrie (6p21.3, 1p34) ALD, α-mannosidose…
Anomalies chromosomiques : autres syndromes
Syndrome vélocardiofacial (22q11) Syndrome de Prader-Willi (15q11-q13) XXY Klinefelter et duplication 16p11.2
Maladies infectieuses
Kystes/abcès cérébraux Encéphalite (HSV ++) Neuro-syphilis
Maladies auto-immunes
Chorée Lupus Scléroses multiples
Autres maladies du système nerveux central
Épilepsie Hydrocéphalie à début tardif Maladie de Huntington Traumatismes crâniens
Abus de substances
Cannabis Amphétamine et dérivé Alcool Cocaïne
Médicaments
Céphalosporines Atropine Dopaminergiques Chloroquine Benzodiazépine et apparentés Agents antiviraux type acyclovir ou interféron…

ALD : adrénoleucodystrophie ; HSV : virus de l'Herpès simplex ; MTHFR : méthylènetétrahydrofolate réductase.

qu'il peut être intéressant de connaître. Cela peut permettre d'évoquer une pathologie organique devant un tableau schizophrénique. Nous avons proposé, une attitude raisonnable basée sur notre expérience [2]. Il est nécessaire d'évaluer quel type d'atypicité de la symptomatologie psychiatrique est à même d'attirer l'attention du psychiatre et d'amener à des explorations complémentaires.

Plusieurs critères sont à prendre en compte. Il est important de distinguer les causes qui peuvent nécessiter un traitement spécifique (état psychotique induit par un traitement médicamenteux, abus de substance, pathologie endocrinienne ou infectieuse ou encore maladie neurométabolique). L'atypicité des signes psychiatriques doit être évoquée devant l'existence (signes que nous qualifions de premier rang) : d'hallucinations visuelles, la présence d'une dimension confusionnelle, les épisodes catatoniques (fortement associés à des pathologies organiques, en particulier chez l'enfant et l'adolescent [13]), la fluctuation de la symptomatologie, ou encore la réaction paradoxale à un traitement classique par antipsychotiques. Des signes de second rang (appelé ainsi car n'étant pas directement atypique mais évocateur dans le contexte de la présence des signes de premier rang) doivent alors être recherchés : début aigu ou à un âge précoce, antécédents familiaux de psychoses, inefficacité d'un traitement par antipsychotique, régression cognitive et retard mental associé. La présence d'une association entre signes de premier et de deuxième rangs justifie alors des explorations complémentaires (pour une conduite à tenir détaillée *voir* [2]).

ASPECTS GÉNÉTIQUES

Rappelons que l'idée d'une participation génétique dans les schizophrénies n'est pas nouvelle. Elle prend appui sur les nombreuses études de jumeaux. En effet, il est admis que si un frère est atteint de schizophrénie, l'autre l'est dans 6 % des cas lorsqu'il est juste apparenté, 15 % s'il s'agit de jumeaux dizygotes et d'environ 50 % s'il s'agit de jumeaux monozygotes (pour une revue de la littérature, *voir* [5]). Les résultats des études dites d'adoption vont dans le même sens : 6 % des frères biologiques adoptés dans une famille dont le frère est schizophrène sont malades contre 1 % (c'est-à-dire proche de la population générale) s'ils n'ont

pas de frère schizophrène. Par ailleurs, on retrouve des anomalies morphologiques mineures relativement aspécifiques considérées comme provenant de perturbations lors du développement intra-utérin des premier et deuxième trimestres. L'absence de résultat à 100 % indique clairement une place déterminante des facteurs environnementaux.

L'influence génétique est plus forte que pour les formes débutant à l'âge adulte. Les études conduites sur les cohortes du NIMH (*National institute of mental health*) ont montré qu'il existe un continuum, au plan génétique, entre les formes de l'enfant et de l'adulte, avec réplication chez l'enfant de résultats de plusieurs gènes candidats retrouvés chez l'adulte [19]. Notons que les études génétiques ont montré dans les schizophrénies un nombre important d'anomalies (pour un point récent, *voir* [14]), dont certaines sont également associées à l'autisme.

Principe de prise en charge

La prise en charge des schizophrénies chez l'enfant et l'adolescent fait appel, selon les cas, aux dispositifs institutionnels de soins, qui sont décrits par ailleurs dans ce traité, qu'ils soient dans le registre sanitaire (hospitalisation temps plein et de jour, clinique soins-études), médico-social (centre accueil de jour, structure de l'aide sociale à l'enfance) ou scolaire (Section d'Enseignement général adapté, unité pédagogique d'intégration ou institut éducatif et pédagogique). La continuité de la prise en charge, le travail de psychothérapie avec le sujet comme avec la famille sont essentiels et sont des facteurs pronostiques reconnus. Il s'agit d'une pathologie chronique et tous les aspects de la prise en charge doivent en tenir compte.

Les traitements médicamenteux sont essentiellement de la famille des *antipsychotiques*. L'attitude actuelle est d'utiliser des antipsychotiques (AP) de 2e génération, dits atypiques (APA) (amisulpride, aripiprazole, rispéridone, olanzapine), qui sont censés être mieux tolérés, en particulier à long terme. Cependant, les données de la littérature, peu nombreuses, que l'on retrouve chez l'enfant et l'adolescent semblent indiquer que pour cette tranche d'âge, la fréquence des effets indésirables est plus importante comparée à l'adulte (en particulier sur les prises de poids, la sédation et les dyskinésies). En conséquence, le rapport bénéfice/risque pourrait être moins nettement en faveur des APA par rapport au AP de 1re génération (pour une analyse de ce débat et une revue de la littérature, *voir* [3]). Devant l'échec d'une thérapeutique à bonne dose et durant suffisamment longtemps (8-12 semaines), on considère qu'il s'agit d'une pathologie résistante, ce qui est une indication de traitement par *clozapine* (traitement pour lequel il faut surveiller le risque d'agranulocytose). Il est important de tenir compte de la tolérance des APA en particulier en ce qui concerne le syndrome métabolique et donc les prises de poids qui peuvent être considérables (de l'ordre de 0,4 à 0,8 kg/semaine avec la rispéridone et l'olanzapine respectivement [16, 23]).

Conclusion

Les schizophrénies à début précoce sont une forme spécifique de schizophrénie. Elles doivent conduire à un bilan d'évaluation complet qui a un intérêt tant pronostique que diagnostique. Il est important d'évoquer devant la moindre atypicité, ce qui est courant, une pathologie organique et de la rechercher. De plus, l'évaluation cognitive sur le plan psychologique mais également des processus élémentaires (attention en particulier) et des fonctions instrumentales (lecture, langage ou calcul) est essentielle pour ces enfants d'âge scolaire qui présentent une pathologie chronique. L'évaluation et la prise en charge sur le plan scolaire sont une des clefs du pronostic à long terme et de l'insertion, de même que le travail psychothérapeutique avec le patient et sa famille. Une évaluation génétique et organique minimum est indispensable dans tous les cas.

Références

1. ALAGHBAND-RAD J, MCKENNA K, GORDON CT et al. Childhood-onset schizophrenia : the severity of premorbid course. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1995, *34* : 1273-1283.
2. BONNOT O, COHEN D. Troubles psychiatriques et cognitifs dans les maladies neurométaboliques. Rev Neurol, 2011, *167* : 881-885.
3. BONNOT O, CONSOLI A, LAURENT C, COHEN D. Les antipsychotiques chez l'enfant et l'adolescent. Paris, Elsevier, Psychiatrie EM-Cd, 2010.
4. CANTOR S, EVANS J, PEARCE J, PEZZOT-PEARCE T. Childhood schizophrenia : present but not accounted for. Am J Psychiatry, 1982, *139* : 758-762.

5. CICHON S, CRADDOCK N, DALY M et al. Genomewide association studies : history, rationale, and prospects for psychiatric disorders. Am J Psychiatry, 2009, *166* : 540-556.
6. CONSOLI A, RONEN K, AN-GOURFINKEL I et al. Malignant catatonia due to anti-NMDA-receptor encephalitis in a 17-year-old girl : case report. Child Adolesc Psychiatry Ment Health, 2011, *5* : 15.
7. HAY BN. Deletion 22q11 : spectrum of associated disorders. Semin Pediatr Neurol, 2007, 14 : 136-139.
8. HOFVANDER B, DELORME R, CHASTE P et al. Psychiatric and psychosocial problems in adults with normal intelligence autism spectrum disorders. BMC Psychiatry, 2009, *10* : 9-35.
9. KANNER L. Autistic disturbances of affective contact. Nervous Childa, 1943, *2* : 217-250.
10. KOLVIN I. Studies in the childhood psychoses. I. Diagnostic criteria and classification. Br J Psychiatry, 1971, *118* : 381-384.
11. KONSTANTAREAS MM, HEWITT T. Autistic disorder and schizophrenia : diagnostic overlaps. J Autism Dev Disord, 2001, *31* : 19-28.
12. KRASIL'NIKOV GT. Autistic syndrome in schizophrenia. Zh Nevropatol Psikhiatr Im SS Korsakova, 1991, *91* : 87-89.
13. LAHUTTE B, CORNIC F, BONNOT O et al. Multidisciplinary approach of organic catatonia in children and adolescents may improve treatment decision making. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2008, *32* : 1393-1398.
14. LEVINSON DF, DUAN J, OH S et al. Copy number variants in schizophrenia : confirmation of five previous findings and new evidence for 3q29 microdeletions and VIPR2 duplications. Am J Psychiatry, 2011, *168* : 302-316.
15. LORANGER AW. The impact of DSM-III on diagnostic practice in a university hospital. A comparison of DSM-II and DSM-III in 10,914 patients. Arch Gen Psychiatry, 1990, *47* : 672-675.
16. MCEVOY JP, LIEBERMAN JA, PERKINS DO Et al. Efficacy and tolerability of olanzapine, quetiapine, and risperidone in the treatment of early psychosis : a randomized, double-blind 52-week comparison. Am J Psychiatry, 2007, *164* : 1050-1060.
17. MCKENNA K, GORDON CT, LENANE M et al. Looking for childhood-onset schizophrenia : the first 71 cases screened. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1994, *33* : 636.
18. MOURIDSEN SE, RICH B, ISAGER T. Psychiatric morbidity in disintegrative psychosis and infantile autism : A long-term follow-up study. Psychopathology, 1999, *32* : 177-183.
19. RAPOPORT JL, ADDINGTON AM, FRANGOU S, PSYCH MR. The neurodevelopmental model of schizophrenia : update 2005. Molecular Psychiatry, 2005, *10* : 434-449.
20. RAPOPORT JL, INOFF-GERMAIN G. Update on childhood-onset schizophrenia. Curr Psychiatry Rep, 2000, *2* : 410.
21. RUTTER M. Autistic children : infancy to adulthood. Semin Psychiatry, 1970, *2* : 435-450.
22. SHEITMAN BB, KRAUS JE, BODFISH JW, CARMEL H. Are the negative symptoms of schizophrenia consistent with an autistic spectrum illness ? Schizophr Res, 2004, *69* : 119-120.
23. SIKICH L. Efficacy of atypical antipsychotics in early-onset schizophrenia and other psychotic disorders. J Clin Psychiatry, 2008, *69 (Suppl 4)* : 21-25.
24. SIMMONS JQ, LOVAAS OI. Use of pain and punishment as treatment techniques. Am J Psychother, 1969, *23* : 23-36.
25. SPORN AL, ADDINGTON AM, GOGTAY N et al. Pervasive developmental disorder and childhood-onset schizophrenia : comorbid disorder or a phenotypic variant of a very early onset illness ? Biol Psychiatry, 2004, *55* : 989-994.
26. SPORN AL, ADDINGTON AM, GOGTAY N et al. Pervasive developmental disorder and childhood-onset schizophrenia : comorbid disorder or a phenotypic variant of a very early onset illness ? Biol Psychiatry, 2004, *55* : 989.
27. SVERD J. Psychiatric disorders in individuals with pervasive developmental disorder. J Psychiatr Pract 2003, *9* :111-127.
28. TORDJMAN S, FERRARI P, GOLSE B et al. Les « dysharmonies psychotiques » et les multiplex developmental disorders : histoire d'une convergence. La Psychiatrie de l'Enfant, 1997, *40* : 45-54.
29. TRAVE RODRIGUEZ AL, BARREIRO MP, GALVEZ BI et al. Association between autism and schizophrenia. J Nerv Ment Dis, 1994, *182* : 478-479.
30. VOLKMAR FR, COHEN DJ. Comorbid association of autism and schizophrenia. Am J Psychiatry, 1991, *148* : 1705-1707.
31. VOLKMAR FR, COHEN DJ, HOSHINO Y et al. Phenomenology and classification of the childhood psychoses. Psychol Med, 1988, *18* : 191-201.
32. WATKINS JM, ASARNOW RF, TANGUAY PE. Symptom development in childhood onset schizophrenia. J Child Psychol Psychiatry, 1988, *29* : 865-878.
33. WING L. Asperger's syndrome : a clinical account. Psychol Med, 1981, *11* : 115-129.
34. WOLFF S, CHICK J. Schizoïd personality in childhood : A controlled follow-up study. Psychol Med, 2007, *10* : 85-100.

10

Schizophrénie chez l'adulte

A. Amad, M. Bubrovszky, E. Maitre et P. Thomas

Perspective historique

La dichotomie distinguant les manifestations positives et négatives de la schizophrénie remonte à près de 150 ans tout en recouvrant des concepts variés [7]. Les termes positif et négatif que nous continuons à utiliser font référence aux descriptions de John Russell Reynolds (1828-1896), pour qui les signes positifs en médecine étaient des signes physiques bruyants et facilement mesurables.

Les descriptions de Reynolds d'une part et les travaux du sociologue Spencer d'autre part ont influencé Hughlings Jackson (1835-1911), qui a introduit dans le domaine des maladies mentales un cadre conceptuel dans lequel il a esquissé une des premières hypothèses fonctionnelles sur l'origine des symptômes psychotiques. Pour Jackson, la maladie produit des symptômes négatifs par l'intermédiaire d'une perte de fonction, une « dissolution », tandis que les symptômes positifs comme les hallucinations, les illusions et les idées délirantes seraient l'expression de la libération « d'éléments nerveux » indemnes. L'aggravation des symptômes positifs témoignerait alors des périodes d'activité de la maladie [23].

Les théories jacksoniennes influencèrent largement Henri Ey (1900-1977), qui réactualisa à partir des années trente le concept de dissolution. Dans la même lignée, Crow développa un modèle physiopathologique dichotomique [9] et Andreasen construisit, à partir d'études cliniques, différentes échelles de référence pour l'évaluation des symptômes schizophréniques, structurées en dimensions positives et négatives [2].

L'identification des symptômes négatifs de la schizophrénie remonte aux premières descriptions de Kraepelin et Bleuler. Bien qu'ils n'aient jamais utilisé le qualificatif négatif, ils ont chacun mis en évidence le rôle central des symptômes de ce registre dans la phénoménologie et l'évolution de cette maladie. Pour Kraepelin, la détérioration progressive était au centre de la démence précoce. Il considérait la « faiblesse des activités émotionnelles, la monotonie émotionnelle, la disparition de l'instinct pour l'occupation, la perte du contrôle sur sa propre volonté, la perte de la détermination pour réaliser un effort » comme des symptômes directement impliqués dans le déclin. Il attribuait à l'atteinte de la volition un rôle majeur dans les mécanismes de la détérioration. Ces symptômes sont ceux qui aujourd'hui correspondent aux symptômes négatifs. Bleuler les avait également identifiés dans ses descriptions des symptômes fondamentaux qu'il considérait pathognomoniques à la schizophrénie, « la perte des réponses affectives, la perte de l'attention, la perte de la volonté et l'autisme ». Par ailleurs, en individualisant la *dissociation,* il introduit une troisième entité qui correspond en partie au syndrome de désorganisation actuel. Pour Bleuler, le délire et les hallucinations, correspondant aux symptômes positifs, étaient des symptômes accessoires, peu utiles au diagnostic de schizophrénie puisqu'ils pouvaient se manifester dans de nombreuses autres maladies.

Les travaux de Bleuler ont considérablement influencé la psychiatrie pendant toute la première moitié du XXe siècle. Pendant cette période, les symptômes fondamentaux qu'il avait décrits faisaient référence pour le diagnostic de schizophrénie. La distinction entre

symptômes positifs et négatifs a représenté un tournant important dans la conceptualisation de la schizophrénie. Elle reflète de façon plus pragmatique ce qui est observé cliniquement chez les patients et a nettement contribué en tant que modèle à développer l'approche dimensionnelle de la maladie.

L'introduction de la *psychopharmacologie* dans les années 1950 a révolutionné le traitement des schizophrénies. L'efficacité des neuroleptiques sur les symptômes positifs a eu pour effet de focaliser le champ de l'évaluation sur ces symptômes. Progressivement, les outils de classification ont mis en avant les symptômes positifs comme critères diagnostiques majeurs, alors qu'ils étaient considérés comme accessoires par Bleuler. Au début des années 1980, l'attention s'est à nouveau portée sur les symptômes négatifs ou déficitaires en raison de la prise de conscience de leur impact sur l'évolution de la maladie. Des progrès ont été réalisés dans la compréhension des symptômes négatifs, dans leur description, leur mesure et leurs retentissements fonctionnels.

SÉMIOLOGIE

Les signes positifs

Les signes positifs de la schizophrénie comprennent le délire et les hallucinations.

Le délire schizophrénique

Le terme délire vient de *de-lirare* « sortir du sillon » qui évoque l'idée de « s'écarter de la collectivité » [4]. Le délire correspond à un trouble du contenu de la pensée entraînant une perte du contact avec la réalité. Le délire est l'objet d'une conviction inébranlable, inaccessible au raisonnement ou à la contestation par les faits. Il s'agit d'une « évidence interne », pouvant être plausible ou invraisemblable, mais qui n'est généralement pas partagée par le groupe socioculturel du sujet. [18]. Dans la schizophrénie, la prévalence du délire est estimée à plus de 90 % [11]. Le délire bénéficie d'une description sémiologique riche, issue de 150 années d'observation. Les délires se définissent par leurs thèmes, leurs mécanismes et leurs structures (ou organisation).

Structure ou organisation du délire schizophrénique

Le délire schizophrénique est qualifié de paranoïde. Il s'agit d'un qualificatif proposé par Kraepelin pour distinguer les délires non hallucinatoires « paranoïa » des délires hallucinatoires ou « paranoïdes » [17]. Le délire schizophrénique n'est pas systématisé, par opposition aux délires systématisés qui se développent dans l'ordre, la cohérence et la clarté [12]. Le délire schizophrénique est flou et marqué par l'illogisme et l'incohérence. Les idées du patient sont extravagantes, invraisemblables et n'ont que peu de lien entre elles, comme ce patient hésitant à aller sur Vénus ou sur Mars, ou cet autre qui voulait être hospitalisé dans la chambre 406 car il s'agissait d'une voiture écologique. Toutefois, le degré d'incohérence est variable et un délire schizophrénique peut parfois paraître organisé pour un interlocuteur peu expérimenté.

Thèmes délirants

Le thème délirant correspond au sujet principal sur lequel porte le délire. Historiquement, les thèmes délirants sont les premiers éléments à avoir été décrits dans l'étude des délires par Lasègue, Trélat ou encore Fauville. Dans la schizophrénie, les thèmes sont polymorphes et hétérogènes : thème de persécution, mégalomaniaque, mystique, de filiation (le sujet étant persuadé d'avoir d'illustres ascendants), hypocondriaque, érotomaniaque, d'influence, de référence, ou encore centrés sur le corps (transformation corporelle avec dysmorphophobie, altération des organes, par exemple, la fonte du cerveau), ou sur l'identité sexuelle. Récemment, les travaux de Kimhy ont permis de regrouper les thèmes des délires schizophréniques dans trois catégories distinctes :

– les *délires d'influence* : conviction d'être contrôlé par une force extérieure, de subir des insertions ou des effacements des pensées ;

– les *délires rapportés à « soi »* : délires de grandeur (de puissance, de richesse, d'être un personnage célèbre), idées de référence (l'environnement prend un sens qui concerne le patient : impression que le présentateur de la télévision ou de la radio s'adresse directement au sujet), délire de culpabilité (peur d'être accusé, châtié, damné) ;

– le *délire de persécution* : délire marqué par le sentiment d'être victime d'une machination, d'être surveillé, suivi ou pourchassé.

Un thème délirant particulièrement étonnant est observé dans le délire d'identification des personnes, dans lequel le patient reconnaît une autre identité aux personnes. Il peut s'agir d'un déficit du sentiment de familiarité, comme dans le syndrome de Capgras ou « illusion des sosies ». Le patient est convaincu qu'une ou plusieurs personnes familières ont été remplacées par des sosies ou des imposteurs ; à l'opposé, le sentiment de familiarité peut être excessif, comme dans le syndrome de Frégoli (du nom d'un célèbre transformiste), où le patient reconnaît une personne qui lui est familière chez un parfait inconnu. On retrouve ce type de délire dans la schizophrénie (15 %) mais également dans certains troubles de l'humeur et dans plusieurs troubles neurologiques dont la maladie d'Alzheimer [13]. Aucun thème délirant n'est spécifique de la schizophrénie

Mécanismes délirants

Le mécanisme du délire correspond au processus par lequel le délire s'établit et se construit. Tous les mécanismes peuvent être observés dans la schizophrénie, et sont, de plus, souvent intriqués. Les mécanismes les plus fréquents sont les hallucinations, l'intuition, définie par la révélation immédiate d'une vérité sans élément objectif, l'interprétation qui correspond à l'attribution d'un sens erroné à un fait réel, et l'imagination.

Les hallucinations et autres anomalies de la perception dans la schizophrénie

Le terme hallucination provient du latin *hallucinatio* qui signifie erreur, méprise, égarement. L'expérience hallucinatoire, c'est entendre des voix, voir des objets, des visages ou des animaux, tandis que personne autour de soi ne les perçoit. C'est une expérience subjective et intime parmi les plus étranges et vécue en pleine conscience, à la différence de l'onirisme des syndromes confusionnels. Les hallucinations peuvent concerner tous les sens (vision, audition, odorat, goût, toucher). Elles peuvent être psychiques, lorsqu'un sujet a le sentiment que certaines de ses pensées lui sont étrangères ou imposées par des forces extérieures.

On distingue l'*hallucination,* vécue sans aucune critique, l'*hallucinose* au cours de laquelle le sujet est conscient qu'il perçoit quelque chose d'absurde et l'*illusion,* qui correspond à la perception déformée d'un objet réel. L'hallucination est un phénomène fréquent qui recouvre un champ bien plus large que la schizophrénie [24]. Elle peut se manifester dans la plupart des troubles psychiatriques aigus, dans les pathologies neurologiques d'étiologies variées, dans les syndromes iatrogènes ou toxiques et également de façon isolée et transitoire. En effet, la prévalence des hallucinations en population générale sans trouble psychiatrique est estimée à environ 20 % [31]. Dans la schizophrénie, 75 % des patients rendent compte d'hallucinations [11]. Si les hallucinations sont très fréquentes lors des épisodes aigus, elles peuvent persister pendant les phases chroniques dans plus de la moitié des cas. On considère qu'actuellement 20 % des patients schizophrènes souffrent d'hallucinations chroniques et persistantes malgré les traitements. Dans ce cas, le retentissement fonctionnel est considérable.

Les hallucinations sont entrées dans le domaine médical grâce à Esquirol (1772-1840), qui fut le premier à regrouper sous une même entité les hallucinations provenant de sensorialités différentes. Auparavant, les « visions » ou les « voix » étaient attribuées aux forces surnaturelles, divines ou à de la sorcellerie. Ball (1833-1893) définit les hallucinations comme une « perception sans objet ». Baillarger (1809-1890) compléta les descriptions sémiologiques et distingua les hallucinations psychosensorielles (perception par les organes des sens) des hallucinations intrapsychiques (le patient perçoit comme étrangères ses propres pensées sans intervention des organes sensoriels) [27]. Seglas (1856-1939) compléta la sémiologie hallucinatoire en distinguant les hallucinations psychomotrices (excitation des centres de l'articulation), appartenant pour lui aux hallucinations intrapsychiques, des hallucinations psychosensorielles auditives (excitation des aires auditives). Ey reprit la définition de Ball pour la préciser ainsi : « l'hallucination est une perception sans objet *à percevoir* ». La classification des hallucinations figurant dans son manuel de psychiatrie est probablement des plus complètes pour décrire les différents types d'hallucinations dans la schizophrénie [12].

Les hallucinations psychosensorielles

Il s'agit d'hallucinations relevant de manifestations sensorielles. Elles font souvent appel à des souvenirs. Dans la schizophrénie, tous les sens peuvent être touchés [11].

• Les hallucinations les plus fréquentes sont les *hallucinations auditives* présentes chez environ 50 % des patients. Il peut s'agir de sons simples (sonnerie, mélodie), mais le plus souvent il s'agit de voix nettement

localisées dans l'espace, on parle alors d'hallucinations acousticoverbales. Il peut y avoir une ou plusieurs voix qui s'adressent au patient à la deuxième ou à la troisième personne. Les voix conversent parfois entre elles. La voix peut être celle d'un homme ou d'une femme, le sexe est en général bien identifié par le patient. La voix peut être celle d'une personne connue ou non. La ou les voix peuvent répéter les pensées du sujet (écho de la pensée), ou décrire ce que le sujet fait (commentaire des actes). Il s'agit plutôt de phrases courtes pouvant prendre une connotation négative. Les insultes à caractère sexuel sont fréquentes. Lors des épisodes aigus, elles peuvent devenir insupportables, conduisant parfois le sujet à des comportements auto- ou hétéro-agressifs. Le patient est souvent réticent à évoquer ses hallucinations. Certains signes comportementaux permettent d'évoquer la présence d'hallucinations auditives. Ce sont les attitudes d'écoute, le sujet semble ailleurs, distrait ou préoccupé, parfois de façon très brusque. Il arrive qu'il réponde aux voix de façon furtive ou plus rarement par d'authentiques dialogues. Parfois, les patients mettent au point des méthodes de protection pour diminuer l'intensité ou la vivacité des voix, par exemple en s'introduisant du coton dans les oreilles, ou en écoutant de la musique avec le son au maximum.

• Les *hallucinations visuelles* touchent quant à elles 15 % des patients atteints de schizophrénie. Il peut s'agir d'images simples, de phosphènes, d'ombres, ou de scènes visuelles plus complexes comme un phœnix volant dans le ciel, ou de façon plus angoissante, des démons et des morts sortant du sol. Les hallucinations peuvent devenir plurimodales (visuelles auditives, olfactives, cénesthésiques), leur conférant une authenticité envahissante et effrayante.

• Les *hallucinations tactiles* sont présentes chez environ 5 % des patients schizophrènes [11]. Elles concernent la sensibilité externe des patients qui peuvent sentir des coups de vent sur le visage, des sensations de brûlures, de piqûres ou encore des mouvements de reptation sous la peau.

Il n'est pas certain que les *hallucinations touchant les autres sens* soient plus rares, en tout cas elles sont moins recherchées par le psychiatre. Parmi elles, les hallucinations gustatives, les hallucinations olfactives qui portent le plus souvent sur des mauvaises odeurs provenant du patient lui-même. Les hallucinations cénesthésiques intéressent la sensibilité interne. Certains patients rapportent à ce sujet des sensations d'être traversé de part et d'autre par un voile ou parfois par une balle. Il peut également s'agir de transformations corporelles, par exemple en démon, en loup, ou encore des « hallucinations génitales » avec des sensations d'attouchements et parfois de viols.

Les hallucinations intrapsychiques

Les hallucinations intrapsychiques, également appelées pseudo-hallucinations, correspondent à un phénomène psychique, vécu dans la propre pensée du patient sans manifestation sensorielle ni objectivité spatiale [15]. La pensée prend alors une forme hallucinatoire avec des voix intérieures, des murmures intrapsychiques, ou encore des échos de la pensée. Dans la clinique française, ces hallucinations regroupent l'automatisme mental, le syndrome d'influence et les hallucinations psychomotrices verbales de Séglas (1856-1939).

Le syndrome d'automatisme mental

À l'origine, l'automatisme mental correspond à l'idée que l'activité psychique de base est automatique. De Clérambault (1872-1934) en décrit les formes mineure et majeure, faisant de ce mécanisme un élément central dans ses théories sur l'origine des délires. La conception actuelle de l'automatisme mental conserve la description sémiologique de l'époque, mais s'éloigne de son aspect théorique complexe [17].

L'*automatisme mental mineur* comprend des hallucinations intrapsychiques qui s'imposent à la conscience du patient, le vol et le devinement de la pensée par autrui, les commentaires de la pensée et des actes, les échos de la pensée (les pensées sont répétées à haute voix). Le patient a le sentiment que ses pensées lui sont imposées de l'extérieur (coercition). La pensée prend également un caractère automatique avec par exemple des souvenirs qui défilent, donnant l'impression au patient de perdre le contrôle de sa pensée.

L'*automatisme mental majeur* comprend l'automatisme mental mineur auquel s'ajoutent des hallucinations acousticoverbales qui donnent l'impression au patient que sa pensée est répétée, commentée ou ordonnée à voix haute (le sujet peut être convaincu de converser avec Dieu ou Satan). Le comportement également est dicté par les hallucinations, ce qui correspond au syndrome d'influence.

Le syndrome ou délire d'influence

Ce syndrome, initialement décrit par Séglas, est caractérisé par le sentiment d'être dirigé, d'avoir sa

volonté dominée et d'avoir sa personnalité modifiée à distance [4]. Ce syndrome est le plus souvent associé aux hallucinations acousticoverbales qui commandent ou donnent des ordres au patient. Le syndrome d'influence est un élément clinique majeur dans l'évaluation du risque de suicide, de blessure auto-infligée (mutilation) et d'hétéro-agressivité chez un patient atteint de schizophrénie. Le syndrome d'influence dans son aspect « commande des actes » serait un facteur de risque plus important de passage à l'acte hétéro-agressif plutôt qu'auto-agressif. Des travaux récents ont montré que 33 % de patients suivis pour une schizophrénie présentaient un syndrome d'influence leur demandant de faire du mal à quelqu'un et 6 % déclarent avoir obéi à cet ordre [30]. Le fait d'obéir ou non au syndrome d'influence semble lié à la familiarité des voix, à l'état émotionnel du patient au moment où il les entend et à la conviction délirante.

Les hallucinations psychomotrices verbales

Les hallucinations psychomotrices verbales décrites par Séglas correspondent à la mise en mouvement des muscles des organes phonateurs et donnent au sujet l'impression qu'une autre personne parle dans et par ses organes. On distingue les hallucinations kinesthésiques verbales, avec formulation des mots dans la pensée sans prononciation des mots ; les hallucinations verbales motrices complètes, avec ébauche de mouvements de lèvres, de langue et d'articulation sans mots prononcés ; et les impulsions verbales où le sujet prononce complètement les mots malgré lui [15]. On peut citer en exemple le cas d'une jeune patiente victime de harcèlement télépathique. Ses « harceleurs », comme elle les appelle, lisent et commentent ses pensées. Durant les moments hallucinatoires, on peut distinguer des contractions des organes phonateurs associés à des mouvements de lèvres (hallucinations verbales motrices complètes) dont elle n'avait pas conscience et qui se poursuivaient parfois par des mots prononcés à haute voix (impulsions verbales) qu'elle attribuait clairement aux harceleurs qui parlaient à travers elle. La patiente expliquait leur répondre régulièrement par télépathie.

Malgré les classifications, la distinction entre hallucinations sensorielles et psychiques n'est pas toujours très claire, des phénomènes clairement sensoriels pouvant êtres impliqués dans l'automatisme mental ou le syndrome d'influence.

Les illusions

Il s'agit de la perception déformée d'un objet réel, pouvant modifier son identification. Ces phénomènes sont rares et non spécifiques à la schizophrénie.

Les expériences anormales

Il s'agit de la distorsion de la perception d'un objet réel sans modification de son identité mais différent par sa forme, sa taille, sa netteté, sa couleur [11]. La distorsion est moindre par rapport à l'illusion mais l'expérience d'étrangeté ou de perte de familiarité qui y est associée peut se compliquer de déréalisation ou de dépersonnalisation. Il s'agit par exemple d'un patient qui explique que son psychiatre le voit normalement mais que lui le voit « mieux, comme en numérique ». Pour certains auteurs, le sentiment de « déjà-vu », fréquent en population générale, ferait partie de ce groupe de symptômes aspécifiques. Il peut être vécu de façon angoissante et pénible par les patients schizophrènes.

Les signes positifs au cours du temps

Les signes positifs peuvent se manifester avant l'installation de la maladie. Les BLIPS, pour *brief limited psychotic symptoms,* correspondent à l'apparition de symptômes positifs, notamment les hallucinations, durant moins d'une semaine et spontanément résolutifs [6]. Souvent, les patients peuvent situer leurs premières hallucinations plusieurs années avant les premières décompensations schizophréniques, et ceci de façon très précise tant l'expérience a été marquante. Les signes positifs s'expriment de façon très bruyante pendant les épisodes psychotiques aigus. Ils sont moins stables que les symptômes négatifs ; ils répondent favorablement aux traitements médicamenteux dans 75 % des cas.

Les symptômes négatifs

Symptômes négatifs primaires et secondaires

Les travaux réalisés dans les années 1970-1980 ont suggéré que les symptômes négatifs pourraient représenter une entité distincte et autonome de la maladie. De nombreux efforts ont été déployés afin de mieux délimiter le périmètre des symptômes négatifs [2], notamment les travaux de Carpenter et al. [8] sur la distinction entre symptômes négatifs primaires et secondaires.

Les symptômes négatifs secondaires peuvent être iatrogènes (syndrome extrapyramidal des neuroleptiques), consécutifs aux symptômes positifs (repli social lié au délire) ou encore environnementaux (rejet, stigmatisation). Ils sont susceptibles de s'améliorer avec une prise en charge adaptée.

Les travaux sur les symptômes négatifs primaires ont conduit à identifier un syndrome déficitaire ou idiopathique qui persiste au moins un an, y compris pendant les périodes de stabilité clinique [8]. La prévalence du syndrome déficitaire a été estimée à environ 15 % dans les premiers épisodes et 25 % à 30 % pour les phases chroniques [26].

L'introduction de la clozapine dans les années 1990 a remis en question l'idée que les symptômes négatifs primaires ne répondent pas aux traitements pharmacologiques. Le développement des antipsychotiques atypiques s'est fortement appuyé sur l'espoir d'améliorer la symptomatologie négative de la schizophrénie. Cependant les études cliniques et les résultats issus de la pratique ont modéré ces attentes. Néanmoins, grâce à la clozapine, la perspective d'améliorer les symptômes négatifs primaires de la schizophrénie persiste et la recherche pharmaceutique développe plusieurs projets en ce sens.

Description des symptômes négatifs

Les symptômes négatifs de la schizophrénie ont traditionnellement été regroupés dans le syndrome autistique décrit par Bleuler. L'autisme schizophrénique correspond à une modification des rapports du sujet au monde caractérisée par la perte de contact avec la réalité (apragmatisme, désintérêt, indifférence affective, athymhormie, incurie) au profit de la prédominance de la vie intérieure (idées abstraites et hermétiques). Pour E. Minkowski, l'autisme constitue le trouble générateur de la schizophrénie car il est foncièrement un manque de « contact vital avec la réalité ».

Le recours au syndrome autistique, trop polysémique, sera abandonné dans les années 1980, à la lumière des travaux d'Andreassen qui propose un remembrement des symptômes négatifs en cinq entités distinctes [3].

L'émoussement des affects

Au fil de l'évolution, l'affect devient émoussé, aplati et sans réaction aux événements. Cela se traduit par l'absence de nuance émotionnelle dans l'expression du visage, dans l'intonation de la voix, le regard est fixe, le corps paraît figé, le sourire est rare. L'ensemble de ce tableau donne à l'interlocuteur une impression de froideur.

La pauvreté du discours, ou alogie

Les patients montrent des difficultés à converser, les réponses sont brèves, évasives et parfois interrompues.

L'avolition

Il s'agit d'une diminution de la capacité à mettre en œuvre et maintenir une activité nécessitant un engagement dans l'action. L'avolition se rapproche du concept de la perte de l'élan vital ou athymhormie [18]. Au maximum le patient peut rester assis ou au lit (clinophilie) à ne rien faire en permanence. Le manque de persistance, l'anergie et le manque d'intérêt sont vécus péniblement par l'entourage du patient, qui donne une impression d'insouciance et de négligence.

L'anhédonie et le retrait social

Il s'agit d'une perte de capacité à éprouver du plaisir et d'une perte de l'intérêt social. La quantité et la qualité des activités récréatives des relations intimes et des rencontres diminuent progressivement.

Le déficit de l'attention

Le déficit de l'attention est caractérisé par une difficulté à engager et maintenir son attention sur des activités, sur un échange social ou un travail.

Évaluation des symptômes négatifs

Il existe plusieurs d'échelles d'évaluation des symptômes négatifs. L'échelle d'Andreasen pour l'évaluation des symptômes négatifs (SANS) [3] est celle qui propose la plus grande exhaustivité en termes de symptômes négatifs.

D'autres échelles composites permettent d'évaluer la symptomatologie négative [14]. La *Positive and negative syndrome scale* (PANSS), qui dispose d'une sous-échelle spécifique pour les symptômes négatifs de 7 items, et l'échelle d'évaluation psychiatrique BPRS. Citons également l'échelle du syndrome déficitaire (SDS), l'échelle Krawiecka-Manchester, les échelles des symptômes négatifs de Lewine, de Pogue Geile et Harrow et l'échelle d'émoussement affectif EBS.

Les divergences entre ces échelles soulignent le manque de consensus dans la définition des symptômes négatifs. D'ailleurs, la pertinence de la sous-échelle négative de la PANSS comme celle de la SANS a été remise en question par les travaux récents de psychopathologie quantitative. En effet, le déficit attentionnel serait plus étroitement lié au dysfonctionnement cognitif qu'aux symptômes négatifs. Les affects inappropriés et la pauvreté du discours de la SANS sont davantage reliés à la désorganisation conceptuelle.

Relations avec les troubles cognitifs

La relation entre les symptômes négatifs et la cognition reste encore floue. Bien que les symptômes négatifs de la schizophrénie soient corrélés aux mesures de performances neuropsychologiques [1], il ne semble pas y avoir de liens clairs avec un déficit cognitif spécifique. De plus, les symptômes négatifs ne rendent compte que d'une faible proportion de la variance (environ 10 %) des dysfonctionnements cognitifs. Les variations (amélioration ou aggravation) de la symptomatologie négative ne semblent pas être en relation avec ceux des fonctions cognitives, suggérant des processus physiopathologiques différents. Les symptômes négatifs comme le dysfonctionnement cognitif retentissent sur le pronostic fonctionnel. Cependant, le dysfonctionnement cognitif altérerait directement les capacités fonctionnelles du sujet tandis que les symptômes négatifs affecteraient davantage la mise en œuvre de ces capacités.

Ces résultats soulignent l'impact du déficit motivationnel et de l'anergie sur les capacités cognitives. L'anergie refléterait le déficit de motivation dans le domaine de l'effort et de l'action et la volition dans le domaine cognitif. Heerey et Gold [20] considèrent que le déficit de motivation dans la schizophrénie refléterait une insuffisance dans la capacité à traduire l'expérience dans l'action.

Symptômes négatifs et émotions

L'intérêt des travaux de psychopathologie quantitative est d'identifier les contours de la symptomatologie négative. Deux facteurs principaux spécifiques se dégagent des analyses réalisées avec la SANS : l'*émoussement affectif* et le *déficit motivationnel.* Horan et al. [21] insistent pour distinguer l'anhédonie du déficit motivationnel.

L'anhédonie correspond à la capacité des patients à vivre des émotions agréables. Or l'item anhédonie des échelles explore également la fréquence, la qualité, le niveau d'intérêt et l'engagement dans des activités sociales et récréatives. Ces aspects relèvent de processus pourtant conceptuellement distincts. La diminution de l'intérêt et de l'engagement dans les activités peut être une conséquence non seulement de l'anhédonie, mais également du déficit motivationnel ou de facteurs sociaux. Les difficultés du patient atteint de schizophrénie ne correspondraient pas à un déficit hédoniste au sens strict mais plutôt à la diminution du plaisir anticipatoire lié à une faillite motivationnelle, tandis que le plaisir immédiat (plaisir consommatoire) serait préservé. Le plaisir consommatoire ne pénalise que modérément la qualité du fonctionnement social de l'individu, tandis que le déficit motivationnel, qui réduit le plaisir anticipatoire, est constamment associé au dysfonctionnement social des patients.

Ce ne serait pas l'expérience émotionnelle qui serait déficitaire chez les patients atteints de schizophrénie mais l'expression des émotions. On retrouve ici un parallèle avec les travaux sur la douleur dans la schizophrénie. On a longtemps considéré que les patients étaient peu sensibles à la douleur ; on sait actuellement que c'est le déficit d'expression de la sensation douloureuse qui est à l'origine de cette croyance et qu'au contraire, la douleur provoque plus de stress physique chez les patients atteints de schizophrénie que chez des sujets non malades.

Le déficit motivationnel dans ses versants cognitif (avolition) et comportemental (anergie) ainsi que le déficit de l'expression constituerait un symptôme négatif clé ayant un impact direct sur le plan fonctionnel. Rappelons que Kraepelin avait déjà situé l'avolition comme noyau central des démences précoces.

Vers un remembrement des symptômes négatifs

En accord avec ce qui avait été identifié il y a plus d'un siècle par les cliniciens, les symptômes négatifs de la schizophrénie constituent un syndrome spécifique distinct de la symptomatologie positive. L'autonomisation d'autres dimensions comme la désorganisation et les troubles cognitifs a conduit à redéfinir de façon plus étroite le périmètre de la symptomatologie négative [14].

Les travaux réalisés en psychopathologie quantitative plaident en faveur d'un remembrement de la symptomatologie négative en deux domaines spécifiques : l'atteinte de l'expression des affects et le déficit motivationnel et volitionnel, tandis que d'autres concepts historiquement reliés aux symptômes négatifs (déficit attentionnel, affects inappropriés, pauvreté du discours) semblent se référer à la désorganisation et aux troubles cognitifs. Enfin, l'anhédonie ne serait pas un symptôme négatif clé, car l'évolution des connaissances dans le domaine des émotions impose une redéfinition des déficits retrouvés dans la schizophrénie.

L'exploration plus approfondie et la clarification des concepts associés aux symptômes déficitaires dans la schizophrénie sont nécessaires pour guider à la fois la recherche des fondements psychopathologiques et neurobiologiques de cette maladie ainsi que les innovations dans les prises en charge.

La dissociation et la désorganisation

Évolution du concept de désorganisation

La première approche de la dissociation provient de la clinique neurologique des aphasies avec les syndromes dissociés et la séjonction décrite par Wernicke. Certains patients aphasiques étaient capables de penser, de comprendre ou de lire, mais étaient incapables de s'exprimer oralement ou d'écrire. Le syndrome dissocié était suspecté de correspondre à une lésion anatomique spécifique. Le syndrome et son mécanisme étaient ainsi représentés par « l'image familière d'une rupture et d'une solution de continuité » [22]. C'est Bleuler qui propose d'introduire le concept de dissociation dans la clinique psychiatrique. Il définit le relâchement associatif qui renvoie à la notion de rupture, de scission : le *Spaltung*. Il en fait le symptôme fondamental de la maladie qu'il nomme schizophrénie en 1911. Kraepelin, qui privilégiait les modalités évolutives dans sa description de la démence précoce, n'avait laissé que peu de place à ce syndrome.

Dans la conception clinique bleulérienne, le syndrome dissociatif est un signe fondamental, nécessaire pour poser le diagnostic de schizophrénie. Bleuler précisera que la dissociation se rapproche de la discordance de Chaslin et de l'ataxie intrapsychique de Stransky comme la rupture de l'unité psychique. Chaslin avait introduit la notion de discordance car il jugeait insuffisante la nosologie de l'époque pour rendre compte de l'hétérogénéité des maladies. Il avait effectué pour cela des observations rigoureuses, retournant aux fondements de la clinique [22] afin d'élaborer une psychiatrie purement descriptive, indépendante de toute notion étiologique. En proposant les *folies discordantes*, Chaslin s'opposait à la prépondérance du concept de détérioration des démences précoces. La discordance, qui en était le syndrome central, correspond à la perte de la cohérence globale entre les symptômes de la pensée, de la vie affective et du comportement chez un même sujet. Chaslin avait décrit plusieurs formes de discordances : la discordance idéo-affective dans laquelle l'affect ne correspond pas au contenu de la pensée, la discordance délirante paranoïde où la pensée ne correspond pas au comportement et la discordance verbale et motrice où il n'y a plus de correspondance entre les discours et les actes. L'examen clinique de la discordance met en jeu la subjectivité du psychiatre, tenu de définir des normes dans les domaines de l'affect, des comportements ou de la pensée. Ainsi, le concept de discordance comme celui de la dissociation ont été contestés ultérieurement tant leur valeur diagnostique dans la schizophrénie s'est vue remettre en cause. C'est dans ce contexte que Schneider, en 1939, décrit les symptômes de premier rang pouvant êtres identifiés fidèlement et objectivement. Contrairement à Bleuler, il considère les hallucinations et le syndrome d'influence spécifiques de la schizophrénie tandis que les symptômes dits de second rang, parmi lesquels la dissociation, ne sont désormais plus nécessaires au diagnostic. Henri Ey redonnera une place centrale au syndrome dissociatif dans la description clinique de la schizophrénie [12].

L'évolution des pratiques diagnostiques et des nécessités de classification explique l'abandon dans la clinique des schizophrénies de la notion de dissociation considérée trop vaste et imprécise au profit de celle de désorganisation conceptuelle se focalisant sur les troubles de la pensée formelle. En effet, dans les classifications internationales, le syndrome dissociatif n'apparaît pas spécifique de la schizophrénie et peut se retrouver dans d'autres troubles psychiatriques, les troubles anxieux par exemple.

Ce sont les recherches en *psychopathologie quantitative* qui proposent parallèlement aux catégories diagnostiques une approche dimensionnelle de la schizophrénie qui ont remis en avant les travaux de

Bleuler sur la dissociation vers la fin des années 1980. En effet, dans une perspective dimensionnelle, la classique dichotomie symptômes positifs et négatifs s'est avérée être une simplification abusive pour expliquer les regroupements entre symptômes. Un troisième facteur s'est imposé, d'abord appelé « mixte » puis « désorganisation » car regroupant des symptômes comme les comportements bizarres et désorganisés, les troubles du cours de la pensée et les affects inappropriés [3]. L'échelle d'évaluation de la pensée, du langage et de la communication (TLC) fut élaborée par Andreasen [3] et traduite en français par Bazin [5]. Basée sur 18 items, elle permet l'évaluation de la désorganisation en se concentrant sur l'analyse du discours du patient, censé refléter les troubles du cours de la pensée : pauvreté du discours et pensée illogique (troubles de la pensée), incohérences, associations par inférence, approximation de mots (troubles du langage), pauvreté du contenu du discours, logorrhée, distractibilité du discours, tangentialité, déraillement, discours circonlocutaire, perte du but, persévérations, écholalie, barrages, discours emphatique et discours autoréférentiel (troubles de la communication). Certains auteurs ont proposé d'utiliser cette échelle lors de la passation de tests projectifs comme le TAT afin de mieux structurer les conditions de passation [28].

Sémiologie de la désorganisation

Pour le clinicien qui s'y trouve confronté, la désorganisation est d'abord la perception d'une étrangeté, d'une modalité relationnelle inhabituelle reposant sur des codes qui apparaissent mystérieux, différents de ceux qui régissent les relations sociales courantes. La désorganisation peut se définir comme le reflet de la perte d'unité psychique. Au plan symptomatique, cette désagrégation interne se traduit par des manifestations affectant les cognitions, les comportements et les affects.

La désorganisation conceptuelle

Elle est caractérisée par le trouble du cours de la pensée (ou de la pensée formelle). La désorganisation altère l'aspect dynamique de la pensée dans son élaboration et son expression. L'intelligence du patient n'est pas atteinte, c'est l'utilisation de ses capacités intellectuelles qui se trouve altérée par la symptomatologie. Les symptômes affectent la pensée et le langage. Le relâchement des associations va se traduire par un enchaînement étrange parfois incompréhensible d'idées, de réponses surprenantes et atypiques aux questions de l'interlocuteur. Le discours est diffluent, les propos décousus. Le sens des phrases reste obscur, le discours est hermétique et la pensée impénétrable. Le patient n'est pas en mesure de formuler une pensée cohérente, fixe dans le temps. Il en résulte un flou de la pensée, entretenu par les troubles de l'attention et de la concentration. Les pensées s'entrechoquent sans logique, et sans que le patient ne perçoive d'incohérence.

L'hermétisme du discours dissocié se trouve encore accentué par les perturbations qualitatives de la logique. En effet, la pensée du patient dissocié ne repose pas sur des éléments de logique communément admis. Il existe un raisonnement paralogique, qui s'appuie sur des intuitions, des mélanges d'idées, des analogies. Le rationalisme morbide en est un exemple. Le patient raisonne à partir d'arguments ne reposant sur aucun élément de réalité, sur une logique incompréhensible, dans le vide, produisant des théories complètement abstraites, pseudo-logiques et sans lien avec le réel.

La limite entre le délire et la désorganisation conceptuelle peut parfois être floue. La désorganisation conceptuelle peut faire le lit du délire et inversement le délire confronté à la réalité contribue à la déstructuration de la pensée. L'anosognosie ou l'absence de perception du trouble illustre bien cette ambiguïté. Le concept d'*insight* qui en est dérivé suscite à cet égard de nombreux travaux de recherche sur la complexité de ses mécanismes, car il constitue une clé pour le pronostic de la maladie.

Le rythme de la pensée et du discours est également caractéristique de la pensée dissociée. L'existence de barrages signe la désorganisation conceptuelle. Il s'agit d'une brusque interruption du discours, en pleine phrase, suivie d'un silence, plus ou moins long, avant que le patient ne reprenne sa conversation soit sur la même idée, soit sur un tout autre sujet, et ce comme si rien ne s'était passé. Le *fading* est un ralentissement progressif du rythme du discours pouvant aller jusqu'au barrage ou à une reprise brutale de la discussion « comme si le malade se détachait pour un instant de ce qu'il dit ». Cette symptomatologie peut toutefois être discrète, sans que le discours ne soit franchement incompréhensible. Ainsi, il est parfois possible de suivre les propos du patient, au prix de quelques efforts, et de comprendre le contenu de sa pensée. Il appartient alors au clinicien de rester vigilant et d'identifier ce qui relève d'une pensée perturbée et qui apparaîtrait inaccessible

à toute personne extérieure, non professionnelle. En effet, produire un effort pour comprendre une pensée signe son incohérence et fait suspecter la présence d'un processus pathologique.

La désorganisation conceptuelle se manifeste également par une symptomatologie touchant le langage à la fois dans son architecture (rythme, syntaxe) et dans sa forme (lexique, vocabulaire). L'impression générale qui se dégage de la conversation avec une personne présentant une désorganisation conceptuelle est en premier lieu le sentiment que la parole n'est pas systématiquement utilisée pour communiquer. Les propos du patient peuvent parfois prendre la forme d'un discours intérieur, n'ayant pas de réelle fonction d'échange ou de dialogue. On observe ainsi des particularités de rythme dans le langage dissocié. Le débit verbal du patient peut se montrer très variable : de très lent à très rapide, passant parfois brutalement de l'un à l'autre. On retrouvera parfois un bégaiement intermittent, ou des verbigérations, c'est-à-dire la répétition incessante de mots sans suite, incohérents et rendant le discours incompréhensible. Parfois il s'agit d'un mutisme, défini par l'absence de verbalisation, malgré les incitations. Les anomalies du timbre de la voix : certains propos seront prononcés en chuchotant, sur le ton de la confidence, d'autres en adoptant une autre voix, plus sourde, plus aiguë de façon inadaptée au contenu du discours.

La forme même du langage peut se trouver modifiée. Comme le langage n'est plus destiné à la communication, celui-ci va se révéler être le reflet de la désorganisation psychique du patient. Ainsi, le patient va créer de nouveaux mots, des néologismes, ou encore détourner le sens d'autres mots, un mot pouvant être utilisé à la place d'un autre. Parfois, c'est la structure du mot qui va être atteinte, avec des mots tronqués par des suppressions de syllabes. Au maximum, il peut exister un véritable néolangage, ou schizophasie totalement incompréhensible.

La dissociation comportementale

La dissociation comportementale se traduit par un ensemble de symptômes soulignant l'inadéquation entre la pensée et les actes. On retrouve la discordance, décrite par Chaslin. La discordance se perçoit cliniquement par l'existence de ce qui semble être une perpétuelle hésitation, un temps en suspens entre l'intention et le geste. Celui-ci se révèle souvent inadapté à l'objectif que le patient semble poursuivre. La discordance donne aux actions du patient un sens difficile à comprendre, hermétique, impénétrable pour autrui. L'ambivalence se traduit au plan comportemental par une indécision permanente dans les actions menées. Elle engendre une impression d'étrangeté, car les gestes sont interrompus avant d'aboutir, suspendus, exagérés, incongrus et maladroits. Le maniérisme est l'exagération et l'emphase de certains comportements. La désorganisation de la pensée se trouve ici matérialisée dans l'absence de relation entre les différentes parties du corps, entre l'idée et l'action. Les actes semblent résulter d'une entreprise complexe, dont le sens reste mystérieux et l'intentionnalité apparaît fragile et incertaine. L'ambitendance définit l'ambivalence de l'intention qui se traduit par cette impression d'hésitation permanente. L'ambivalence s'exprime jusque dans la mimique. Les paramimies se définissent comme des expressions mimiques paradoxales, conduisant à la coexistence sur le visage de deux expressions contradictoires. L'ensemble de ces signes renforce le caractère étrange de la présentation du patient. Ils participent aux processus d'isolement et de désocialisation qu'ils subissent fréquemment. La difficulté à accomplir des actions jusqu'à leur terme peut conduire à une raréfaction des initiatives, une réduction progressive des activités jusqu'à l'apragmatisme, l'aboulie, la clinophilie.

Le syndrome catatonique est une des manifestations extrêmes de la discordance. La catatonie est un syndrome psychomoteur qui associe, à des degrés variables, des signes de catalepsie, où la rigidité musculaire aboutit au maintien des attitudes imposées, de négativisme (attitudes d'opposition pouvant aller jusqu'au refus d'alimentation) et des troubles du comportement comme les stéréotypies, les impulsions, ou encore l'écholalie ou l'échopraxie. Aux deux extrêmes, on retrouve d'une part la stupeur catatonique, caractérisée par l'inertie et le négativisme, et d'autre part la fureur catatonique où l'agitation est au premier plan. L'agitation peut être permanente ou se manifester sous forme de raptus impulsif non maîtrisable, sans but, imprévisible et non prémédité avec parfois des conduites auto-agressives comme des automutilations parfois extrêmement violentes (émasculation) ou des passages à l'acte suicidaires. Il peut exister des conduites régressives, avec des troubles des conduites instinctuelles à type d'impulsions sexuelles, de coprophagie et de crises de boulimie. Les passages à l'acte hétéro-agressif, pouvant aller jusqu'au meurtre, sont plus rares, mais restent toutefois possibles.

LA DISSOCIATION AFFECTIVE

Le syndrome dissociatif s'exprime dans le registre de l'affectivité où il se traduit essentiellement par le phénomène d'ambivalence affective. Celle-ci s'exprime par la coexistence de sentiments et d'émotions contradictoires, ce qui compromet la vie sociale du sujet. Ainsi, un patient pourra dire *« je vais bien, mais je vais mourir », « je suis heureux, mais je n'ai jamais connu le bonheur »*… Les modalités relationnelles sont particulièrement marquées par cette alternance d'émotions opposées, cette oscillation permanente entre l'amour et la haine. D'autre part, l'ambivalence se manifeste également par l'expression d'affects inadaptés aux situations. Les sourires discordants et les rires immotivés témoignent des incohérences entre le discours et les émotions exprimées. Ces éléments participent à la perception de bizarrerie du contact.

Diagnostic différentiel

Le syndrome dissociatif peut être retrouvé dans d'autres pathologies que la schizophrénie. Des éléments dissociatifs peuvent être présents dans le cadre de troubles anxieux. Des éléments de désorganisation peuvent également être retrouvés dans le syndrome maniaque, en particulier le relâchement des associations. Dans ce cas, la désorganisation intellectuelle se manifeste surtout au niveau du discours de façon secondaire à la tachypsychie qui perturbe son rythme et son débit. Les néologismes, la schizophasie et la dissociation affective sont plus fréquents dans la schizophrénie que dans les troubles de l'humeur.

Autres symptômes

Les troubles de l'humeur

Les troubles thymiques sont très fréquents dans la schizophrénie. Près de 80 % des patients font l'expérience de désordres thymiques lors d'un premier épisode de schizophrénie. Les états dépressifs sont trois fois plus fréquents dans la période qui précède le premier épisode que chez les adolescents et les jeunes adultes du même âge. La dépression post-psychotique constitue la complication la plus fréquente au décours d'un épisode aigu. La dépression figure également parmi les prodromes des rechutes. Une dépression chez un patient souffrant de schizophrénie est toujours à considérer avec beaucoup d'attention car le risque suicidaire est plus important que chez un patient déprimé non schizophrène du même âge. La dépression chez un patient schizophrène comprend des atypicités liées à la présence de symptômes psychotiques. Elle peut s'exprimer parfois sous forme d'une mélancolie délirante. L'excitation maniaque, caractérisée par l'accélération psychique et l'impulsivité, est fréquemment observée lors des épisodes aigus de schizophrénie. Enfin, certains patients présentent des variations pathologiques de l'humeur ou des épisodes dépressifs subaigus particulièrement longs pendant les phases chroniques. La présence d'une douleur morale et/ou d'un vécu pénible permet de distinguer la dépression des signes négatifs primaires ou secondaires.

Certaines analyses factorielles des échelles cliniques proposent des modèles à cinq dimensions parmi lesquels figurent la dépression et l'excitation, suggérant que les troubles thymiques font partie de la gamme symptomatique de la schizophrénie, ce qui étaye l'hypothèse d'un lien avec les troubles bipolaires. Il faut souligner que les variations de l'humeur chez les patients souffrant de schizophrénie constituent un facteur de risque de développer des conduites addictives comme chez les patients souffrant de trouble bipolaire.

Les troubles anxieux

Les troubles anxieux sont également fréquents. Il peut s'agir de troubles paniques, d'anxiété généralisée, de phobies ou de TOC. Les manifestations sont souvent atypiques dans leurs expressions et dans leurs rationalisations par les patients. Ces manifestations ont donné lieu à l'identification de formes cliniques spécifiques, les schizophrénies pseudo-névrotiques (*voir* formes cliniques).

MODES DE DÉBUT DES SCHIZOPHRÉNIES DE L'ADOLESCENT ET DE L'ADULTE

Dans la moitié des cas, le début de la maladie a été précédé de manifestations plus ou moins discrètes, ayant pu évoluer sur plusieurs mois voire plusieurs années. Il s'agit de prodromes qui peuvent se manifester pour l'entourage par une impression de bizarrerie, une détérioration du caractère, une modification de la personnalité ou des

conduites sociales comme l'isolement ou au contraire une obstination agressive. La schizophrénie peut apparaître de façon aiguë ou se constituer de façon insidieuse. Dans ce cas, le diagnostic est souvent porté tardivement, parfois après plusieurs années d'évolution, retardant ainsi considérablement l'accès aux soins.

Débuts aigus

La maladie commence le plus souvent par un épisode psychotique aigu. Celui-ci est précédé pendant quelques jours ou quelques semaines par une expérience subjective intense. Il s'agit d'un sentiment de malaise grandissant marqué par de la fatigue, des difficultés de concentration, des conduites d'évitements, des angoisses et des moments de détresse avec une peur de perdre le contrôle, des instants de déréalisation ou de dépersonnalisation et parfois des idées suicidaires. Il est fréquent de retrouver des facteurs environnementaux (rupture, examen, incident, problème de santé, consommation de cannabis, etc.). Cependant il n'est pas facile de savoir s'il s'agit de facteurs précipitants ou si ces événements sont déjà symptomatiques du trouble. En effet, l'envahissement inquiétant de la pensée peut expliquer un échec à un examen, un accident par négligence ou par distraction. Il peut également s'agir de stratégies de lutte pour garder le contrôle ou parer aux angoisses : rompre avec ses amis, s'isoler, consommer des drogues et parfois faire une tentative de suicide.

Le premier épisode est essentiellement dominé par les symptômes positifs et la désorganisation. Les symptômes négatifs, présents dans 20 % des cas, deviendront plus apparents au décours de l'épisode. Il n'y a pas véritablement de spécificité « clinique » du premier épisode par rapport aux récidives. Le concept de bouffée délirante aiguë reste encore très utilisé en France dans la mesure où il permet de différer le diagnostic de schizophrénie à quelques semaines. En effet, il est extrêmement difficile de prédire à ce stade si le trouble évoluera vers une schizophrénie, un trouble schizo-affectif, un trouble bipolaire ou encore restera un épisode isolé. Le diagnostic de trouble schizophréniforme dont les critères sont identiques à ceux de la schizophrénie, excepté pour la durée (au moins un mois et moins de six mois), a été introduit dans le DSM-IV précisément comme un diagnostic transitoire. En revanche la CIM-10 requiert une durée du trouble d'un mois pour porter le diagnostic de schizophrénie. L'âge de début, l'accès aux soins, l'adhésion aux soins et le soutien des proches sont les quatre facteurs ayant le plus d'impact pronostique à court terme. Ceci souligne la nécessité d'une approche spécifique lors d'un premier épisode chez les adolescents marginalisés, en rupture avec les proches et en opposition aux soins.

Certains états dépressifs atypiques ou manies atypiques constituent des formes aiguës de début de schizophrénie. Ceci incite à la plus grande vigilance chez un adolescent ou un adulte jeune présentant un premier épisode thymique pathologique et à rechercher toute forme d'atypicité pouvant évoquer une schizophrénie débutante ; des bizarreries, des préoccupations à thème sexuel ou hypocondriaque, des hallucinations, des stéréotypies. Parfois la schizophrénie sera inaugurée par des troubles du comportement comme des gestes auto- ou hétéro-agressifs impulsifs bizarres, sans explications.

Débuts insidieux

Le caractère insidieux de l'installation du trouble est en lui-même un obstacle à l'accès aux soins. Il induit chez les proches un phénomène de tolérance émaillé de conflits autour d'événements intercurrents, d'incompréhension et de déceptions. La tolérance de l'entourage, surtout de la famille, peut durer des années jusqu'à une rupture parfois délétère (séparations, rejet, violences, suicide) qui sera l'occasion de porter le diagnostic de schizophrénie.

Le *retrait progressif* est au premier plan. Il s'exprime sous forme d'un fléchissement de l'activité scolaire ou professionnelle et d'un désintérêt avec désinvestissement des activités habituelles (sports, loisirs, cercle d'amis). En revanche l'intérêt du sujet peut se déplacer de façon exclusive et autistique vers le mysticisme ou l'ésotérisme. Le caractère peut se dégrader. Le sujet montrera une agressivité, une hostilité envers les proches ou au contraire une indifférence le conduisant à s'isoler ou se réfugier dans des rêveries donnant souvent une impression globale de bizarrerie.

Parfois, les symptômes seront plus structurés et prendront des allures *pseudo-névrotiques* pouvant mimer les troubles obsessionnels, anxieux, troubles phobiques. Ce sont les caractéristiques atypiques de ces troubles qui orienteront le diagnostic vers une schizophrénie, notamment les bizarreries, les idées de référence associées à l'anxiété, l'importance des préoccupations corporelles avec en particulier la présence de dysmorphophobies

ou encore l'hésitation diagnostique entre obsessions et hallucinations psychiques.

Parfois, les troubles des conduites restent longtemps au premier plan et occultent le diagnostic de schizophrénie. Les évaluations cliniques doivent être réalisées avec vigilance à la recherche de symptômes positifs ou de désorganisation. Une attention particulière sera de mise devant un trouble du comportement alimentaire chez le garçon ou le jeune homme, des conduites addictives chez les sujets ayant des modes de consommation chaotiques dans les quantités ou les produits utilisés ainsi que les adolescents présentant un trouble de la personnalité antisociale.

FORMES CLINIQUES DE SCHIZOPHRÉNIE

La méthode clinique initiée par les psychiatres de la fin du XIX[e] siècle consistait à identifier les maladies en fonction de leur évolution afin d'en retenir des critères symptomatiques et évolutifs spécifiques suggérant l'existence d'une étiologie propre. Les formes cliniques actuelles sont définies par la symptomatologie prédominante rencontrée chez le patient au cours de l'évolution de son trouble. En un siècle, de nombreuses formes cliniques ont été proposées pouvant globalement se résumer à celles retenues par la nosographie actuelle.

La schizophrénie paranoïde

« Paranoïde » est le qualificatif proposé par Kraepelin pour distinguer les délires non hallucinatoires « paranoïa » des délires hallucinatoires ou « paranoïdes ». Il s'agit de la forme la plus fréquemment rencontrée de nos jours. Elle se caractérise par la prédominance des symptômes positifs comme le délire et les hallucinations. L'évolution est habituellement émaillée d'épisodes aigus avec une symptomatologie absente ou résiduelle entre les épisodes. Il s'agit de la forme clinique qui répond le mieux aux traitements antipsychotiques et dont le pronostic est le plus favorable.

La schizophrénie désorganisée ou hébéphrénique

Bien que correspondant à l'origine à des formes cliniques différentes, le DSM et la CIM ont choisi respectivement les termes « désorganisés » et « hébéphréniques » pour désigner une même forme. L'hébéphrénie avait été décrite en 1871 Hecker et Kalbaum. C'est une maladie qui survient à l'adolescence (de : Hébé, déesse de la jeunesse ; formes hébétiques ; juvéniles) qui détériore les comportements, le caractère et les affects. Elle est également caractérisée par son évolution déficitaire. La désorganisation fait référence aux travaux de Bleuler en 1911 sur la dissociation qu'il considérait comme un des symptômes fondamentaux (pathognomonique) de la schizophrénie.

La schizophrénie désorganisée ou hébéphrénique est une forme dans laquelle le syndrome de désorganisation prédomine. Les affects, le comportement comme le discours sont discordants. Le patient est imprévisible et la pensée hermétique. Les bizarreries et le maniérisme sont au premier plan. Les symptômes positifs peuvent être présents, mais de façon frustre. Le délire s'il existe est peu construit et les hallucinations passagères. Les symptômes négatifs sont persistants. L'évolution est plutôt subaiguë, les périodes de rémission complète sont rares.

La schizophrénie catatonique

L'introduction du terme catatonie par Kraepelin pour désigner une forme clinique de schizophrénie est à l'origine d'un malentendu qui persiste encore de nos jours. En effet, la catatonie initialement décrite par Kahlbaum n'est pas spécifique de la schizophrénie. Elle peut compliquer d'autres pathologies psychiatriques, neurologiques ou générales et même être idiopathique. La catatonie dans la schizophrénie est un critère de sévérité. Il s'agit d'une forme devenue rare dans les pays industrialisés. La désorganisation de la psychomotricité domine le tableau clinique. Le déficit de l'initiative se manifeste la plupart du temps par du négativisme et de la réticence. Il peut parfois évoluer jusqu'à la catalepsie ou la stupeur ou à l'inverse jusqu'à l'excitation et l'agitation sans but. L'évolution est marquée par un isolement social et relationnel majeur nécessitant une assistance institutionnelle permanente.

La schizophrénie indifférenciée

Il s'agit d'une forme introduite par les systèmes de classification CIM et DSM, destinée à rassembler les

formes cliniques dans lesquelles aucune dimension clinique ne se montre prédominante.

La schizophrénie résiduelle

Sous ce terme sont rassemblées les formes évolutives (chroniques) de la schizophrénie. Les symptômes de l'épisode aigu ne sont plus au premier plan. La symptomatologie résiduelle se compose de symptômes négatifs modérés et, ou, de symptômes positifs atténués (délire enkysté, hallucinations mineures sans envahissement psychique). La désorganisation est minime, voire modérée, permettant au patient d'avoir un discours globalement cohérent et d'interagir avec son environnement.

La schizophrénie simple

Il s'agit d'une forme évolutive dans laquelle il n'y a pas d'épisode aigu. Les symptômes, essentiellement négatifs ou relevant d'une désorganisation, apparaissent de façon insidieuse. Le retentissement personnel et social est significatif.

Les schizophrénies pseudo-névrotiques et les dépressions post-psychotiques

Bien qu'elles ne représentent dans la majorité des cas qu'une phase de l'évolution, surtout des premières années du trouble, les schizophrénies pseudo-névrotiques et les dépressions post-psychotiques sont parfois considérées comme des formes cliniques. Cette distinction permet d'attirer l'attention sur cette forme clinique souvent à l'origine d'errances diagnostiques et à très haut risque de suicide pour les dépressions pseudo-névrotiques.

L'héboïdophrénie

En 1890 Kahlbaum décrit l'héboïdophrénie correspondant à une maladie mentale à début précoce (de Heboïdo : comme l'hébéphrénie, formes hébétiques ; juvéniles) se caractérisant par l'absence d'évolution déficitaire et potentiellement curable. Les patients montrent une apathie psychique ainsi que des accès périodiques de violences. L'étrangeté du caractère, de la personnalité se manifestant essentiellement sous l'angle social précède les premières manifestations psychotiques. L'association des psychoses aux troubles sociopathiques ou psychopathiques a longtemps intéressé les psychiatres dans une perspective médico-légale. À propos de l'héboïdie, Paul Guiraud (1927) insistait sur l'autisme morose qui rend ces individus différents des antisociaux dans la mesure où ils restent isolés, semblent rêver tout seul, se livrent à des occupations stériles stéréotypées, affichant une inquiétude hostile vis-à-vis de l'entourage et arborant une mimique sombre et figée mais sans affaiblissement intellectuel. Leur biographie est marquée par des vols, faux, escroqueries et attaques violentes qu'ils reprennent ultérieurement dans un rationalisme morbide empreint de pessimisme social. Le terme héboïdophrénie restera dans les remises de la nosographie. Bien que transitoirement réactualisé sous le vocable schizophrénie pseudo-psychopathique par H. Hey, il disparaît définitivement des classifications internationales, dilué dans les diagnostics de schizophrénies désorganisées et indifférenciées. Il réapparaît depuis quelques années à travers la notion de comorbidité schizophrénie avec le trouble de la personnalité antisociale.

ÉVOLUTION CLINIQUE

La schizophrénie est une maladie dont l'évolution est très variable d'un individu à l'autre et d'une forme à l'autre. L'évolution se fait en général par poussées avec des périodes de rémissions. Les progrès réalisés conjointement dans les prises en charge médicamenteuses, psychothérapiques et sociales ont considérablement amélioré le pronostic de cette maladie. Il est important de souligner le rôle majeur de l'alliance thérapeutique dans le pronostic de la maladie. Aujourd'hui, il est possible dans 20 à 25 % des cas de guérir de cette maladie et dans une majorité des cas conserver une qualité de vie globalement satisfaisante. Cependant, dans les formes résiduelles de schizophrénie, la symptomatologie négative bien qu'atténuée continue à altérer le fonctionnement social et la qualité de la vie. La maladie peut encore évoluer vers un état déficitaire dans 25 % des cas. Le taux de suicide et la santé des patients souffrant de schizophrénie restent des problèmes majeurs.

Diagnostic de schizophrénie

Diagnostic positif

Le diagnostic de la schizophrénie s'appuie exclusivement sur les données cliniques provenant des entretiens avec le patient et si possible des informations provenant de son entourage et son médecin de famille. Il est opportun de rechercher des éléments cliniques complémentaires (évolution du trouble, psychométrie, histoire familiale). Aucun symptôme n'est pathognomonique de la schizophrénie. Par conséquent, le diagnostic sera issu de la synthèse du recueil d'information clinique. Les outils tels que le DSM ou la CIM sont nécessaires dans le cadre de la recherche. Le diagnostic positif de schizophrénie n'est en aucun cas à porter en urgence ou de façon précipitée. La prise en charge proposée lors d'un premier épisode ou d'un premier contact s'efforcera de prévenir toutes les complications évolutives (chronicisation, symptômes résiduels, dépressions, suicides, désinsertion sociale, scolaire ou professionnelle). L'évolution sur quelques semaines à quelque mois permettra de confirmer le diagnostic. Il y a une divergence sur ce point entre la CIM et le DSM, la première requiert un mois d'évolution des symptômes pour poser le diagnostic de schizophrénie tandis que le second recommande au moins six mois.

Diagnostics différentiels

Devant un tableau clinique évoquant la schizophrénie, le psychiatre peut être conduit à écarter d'autres diagnostics psychiatriques. Le recul dans le temps et l'observation de l'évolution permet d'orienter le diagnostic. La tâche est plus difficile de nos jours en raison de la fréquence des conduites addictives en population générale et dans la plupart des troubles psychiatriques.

Au cours des épisodes aigus dépressifs ou maniaques d'un trouble bipolaire, aucun symptôme à lui seul n'est suffisamment discriminant pour distinguer les deux troubles. Cependant, un faisceau d'arguments peut plaider en faveur de la schizophrénie : par exemple, un syndrome hallucinatoire persistant ou une désorganisation conceptuelle sans tachypsychie. Au début de la maladie, la distinction peut être difficile. Les symptômes affectifs semblent indissociables des symptômes psychotiques. Le trouble schizo-affectif proposé par Kasanin en 1933 répond au concept d'une psychose mixte, schizophrénique et affective. Cette entité figure désormais dans le DSM. Cependant la stabilité dans le temps de ce diagnostic est remise en question par de nombreuses études, ce qui le relègue à un diagnostic temporaire.

Lors d'un premier épisode ou un premier accès aux soins, il faut constamment penser à une possible origine organique des symptômes. En effet, entre 1 à 2 % des psychoses prises en charge en psychiatrie s'avèrent être d'origine organique [10]. C'est dans cette perspective que les examens complémentaires sont nécessaires pour éliminer une origine organique : traumatisme crânien, tumeur cérébrale, méningo-encéphalite (herpès, BK, VIH), neurosyphilis, pathologies cérébrales vasculaires et inflammatoires (lupus), comitialité, maladie de Huntington, maladie de Wilson, intoxication au CO. La réalisation d'un bilan biologique exploratoire, d'un EEG et d'une IRM permet dans la grande majorité des cas d'écarter une pathologie organique sous-jacente.

Conclusion

La schizophrénie est une maladie dont les expressions sont multiples et sans qu'aucune de ses manifestations n'en soit spécifique. Un siècle de prise en charge, de travaux, d'élaborations théoriques a construit un socle de connaissance permettant de mieux comprendre cette maladie, de mieux la soigner et de mieux accompagner les patients qui en souffrent. Les formes cliniques changent au fil de l'actualité, des innovations thérapeutiques, de l'accès aux soins, de l'évolution de la société et du regard sur la maladie. Ces changements entretiennent l'espoir d'une meilleure qualité de vie pour les patients et peut-être d'une guérison. Actuellement les clés du pronostic résident dans l'identification précoce de la maladie et dans l'établissement d'une alliance thérapeutique et d'un soutien solide des proches et de l'environnement. La maîtrise de la sémiologie est indispensable pour comprendre l'expérience subjective du patient et les obstacles qui en résultent pour trouver une issue favorable.

La notion de comorbidités constitue une ouverture conceptuelle récente dans le champ des schizophrénies. En effet, la nosographie issue des classifications modernes a longtemps été exclusive dans le sens où un deuxième diagnostic constituait un critère d'exclusion.

Peut-être est-ce la persistance de l'influence profonde sur la psychiatrie d'E. Bleuler qui cherchait à identifier les symptômes pathognomoniques de la schizophrénie et négligeait les symptômes dits accessoires. Or la comorbidité associant la schizophrénie avec d'autres troubles mentaux est loin d'être exceptionnelle et représente plutôt la règle en clinique quotidienne. En effet, les troubles de l'humeur, les troubles anxieux, les troubles de la personnalité notamment sociopathiques et les addictions peuvent précéder l'apparition de la schizophrénie, l'accompagner et surtout en compliquer l'évolution. Ce changement de paradigme est capital car son introduction dans les mesures de prévention, dans les propositions de soins et dans les travaux de recherche à venir est susceptible de modifier considérablement le devenir des patients.

RÉFÉRENCES

1. ADDINGTON J. Cognitive functioning and negative symptoms in schizophrenia. *In* : Sharma T, Harvey PD, eds. Cognition in Schizophrenia. New York, Oxford University Press, 2000 :193-209.
2. ANDREASEN NC. Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability. Arch Gen Psychiatry, 1982, *39* : 784-788.
3. ANDREASEN NC. Scale for the assessment of thought, language, and communication (TLC). Schizophr Bull, 1986, *12* : 473-492.
4. BARUK, H. Traité de psychiatrie. Paris, Masson, 1959.
5. BAZIN N, LEFRERE F, PASSERIEUX C, SARFATI Y et al. Formal thought disorders : French translation of the Thought, Language and Communication assessment scale. Encephale, 2002, *28* : 109-119.
6. BECHDOLF A, RUHRMANN S, WAGNER M et al. Interventions in the initial prodromal states of psychosis in Germany : concept and recruitment. Br J Psychiatry, 2005, *187* : 45-48.
7. BERRIOS GE. French views on positive and negative symptoms : A conceptual history. Compr Psychiatry, 1991, *32* : 395-403.
8. CARPENTER WT Jr, HEINRICHS DW, WAGMAN AM. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia : the concept. Am J Psychiatry, 1988, *145* : 578-583.
9. CROW T. Molecular pathology of schizophrenia : more than one disease process ? BMJ, 1980, *280* : 1-9.
10. CUMMINGS JL. Organic psychosis. Psychosomatics, 1988, *29* : 16-26.
11. CUTTING J, DUNNE F. Subjective Experience of Schizophrenia. Schizophr Bull, 1989, *15* : 217 -231.
12. EY H, BERNARD P, BRISSET C. Manuel de psychiatrie. 6e édition, Paris, Masson, 1989.
13. FEINBERG TE, ROANE DM. Delusional misidentification. Psychiatr Clin North Am, 2005, *28* : 665-683.
14. FOUSSIAS G, REMINGTON R. Negative Symptoms in Schizophrenia : Avolition and Occam's Razor. Schizophr Bull, 2010, *36* : 359-369.
15. FRANCK N, THIBAUT F. Hallucinations. Paris, Masson, EMC Psychiatrie, 2003 : 37-120-A-10.
16. Gard DE, Kring AM, Gard MG et al. Anhedonia in schizophrenia : distinctions between anticipatory and consummatory pleasure. Schizophr Res, 2007, *93* : 253-260.
17. GARRABE J. Dictionnaire taxinomique de psychiatrie. Paris, Masson, 1989.
18. GUELFI JD. Psychiatrie. Paris, PUF Fondamental, 1987.
19. HAUSTGEN T, BOURGEOIS ML. Le Dr Jules Séglas (1856-1939), président de la Société Médico-Psychologique, sa vie et son œuvre Dr Jules Séglas (1856-1939). Ann Med Psychol, 2002, *160* : 701-712.
20. HEEREY EA, GOLD JM. Patients with schizophrenia demonstrate dissociation between affective experience and motivated behavior. J Abnorm Psychol, 2007, *116* : 268-278.
21. HORAN WP, KRING AM, BLANCHARD JJ. Anhedonia in schizophrenia : a review of assessment strategies. Schizophr Bull, 2006, *32* : 259-273.
22. HULAK F. La dissociation, de la séjonction à la division du sujet : Genèse et évolution d'un concept. Evol Psychiatr, 2000, *65* : 19-30.
23. JACKSON JH. Selected Writings. 1er éd. Hodder and Stoughton, 1931.
24. JOHNS LC. Hallucinations in the general population. Curr Psychiatry Rep, 2005, *7* : 162-167.
25. KIMHY D, GOETZ R, YALE S et al. Delusions in individuals with schizophrenia : factor structure, clinical correlates, and putative neurobiology. Psychopathology, 2005, *38* : 338-344.
26. KIRKPATRICK B, BUCHANAN RW, ROSS DE, CARPENTER WT Jr. A separate disease within the syndrome of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry, 2001, *58* : 165-171.
27. LANTERI-LAURA G. Signification clinique et psychopathologique des hallucinations. Evol Psychiatr, 2000, *65* : 245-254.
28. LIDDLE PF. The symptoms of chronic schizophrenia. A reexamination of the positive-negative dichotomy. Br J Psychiatry, 1987, *151* : 145–151.
29. LUAUTÉ JP, SALADINI O. Le concept français d'athymhormie de 1922 à nos jours. Can J Psychiatry, 2001, *46* : 639–644.
30. MCNIEL DE, EISNER JP, BINDER RL. The Relationship Between Command Hallucinations and Violence. Psychiatr Serv, 2000, *51* : 1288-1292.
31. VERDOUX H, VAN OS J. Psychotic symptoms in non-clinical populations and the continuum of psychosis. Schizophr Res, 2002, *54* : 59-65.

11

Schizophrénie vieillie et psychoses tardives

J. Graux, T. Desmidt, L. Zawadzki et V. Camus

La schizophrénie n'est pas rare dans la population des plus de 65 ans. En effet, avec l'allongement de l'espérance de vie qui caractérise l'évolution démographique de nos sociétés développées mais également bon nombre de pays en voie de développement, de nombreux patients souffrant de schizophrénie atteignent maintenant fréquemment un âge avancé. Ils sont pourtant exposés à un risque de mortalité avant l'âge de 65 ans 2 à 3 fois supérieur à celui de la population générale. Il existe en outre des tableaux fréquents de psychoses tardives (apparition après 40 ans) voire très tardives (apparition au-delà de 65 ans) dont le rattachement au champ des pathologies du spectre de la schizophrénie reste très discuté. En effet, au sein des pathologies psychotiques, l'approche clinique classique, essentiellement européenne, s'attache à décrire les troubles délirants – tardifs associant délire et hallucinations – en des entités distinctes de la schizophrénie sur l'argument clinique principal de la rareté de la désorganisation et de l'absence d'évolution déficitaire. Cette question de l'appartenance à un même champ nosographique de tableaux cliniques assez hétérogènes constitue un point de controverse majeur qui alimente encore actuellement le débat psychopathologique.

La clinique de la personne âgée offre une opportunité unique d'éclairer ce débat par une meilleure caractérisation de la pathologie schizophrénique et de ses formes frontières, dans leurs aspects cliniques et évolutifs. Il est pourtant frappant de constater que la majorité des études sur la schizophrénie concerne surtout le sujet jeune et seulement 1 % de la littérature sur ce sujet est dédiée à ses spécificités chez le sujet âgé.

Ce peu de données sur la schizophrénie chez la personne âgée est sans doute l'illustration d'un moindre intérêt de la communauté scientifique et psychiatrique pour les pathologies de l'âge en général. On estime pourtant que durant les 20 prochaines années, le nombre de sujets de 55 ans et plus porteurs d'un diagnostic de schizophrénie ou d'une pathologie apparentée devrait doubler.

Nous discuterons ici successivement l'historique des concepts de psychoses et de schizophrénies tardives, pour décrire ensuite les caractéristiques évolutives de la schizophrénie au cours du vieillissement. Nous évoquerons en quoi les données récentes de la neuropsychologie cognitive pourraient promouvoir une classification basée sur les mécanismes psychopathologiques plus que sur le critère d'âge d'apparition dont le peu de spécificité rend le concept actuel de trouble schizophrénique à début tardif à très tardif (*late onset and very onset schizophrenia like psychosis*) discutable. Nous aborderons enfin les principes généraux des approches thérapeutiques de ces pathologies.

HISTOIRE DU CONCEPT DE SCHIZOPHRÉNIE TARDIVE ET DE SES RAPPORTS AUX DÉLIRES CHRONIQUES

La description et l'individualisation de tableaux délirants d'apparition tardive ont émergé très précocement dans l'histoire de la clinique contemporaine.

Kraepelin, à qui l'on doit la première description de la schizophrénie sous le terme de démence précoce dès la première édition de son traité de psychiatrie (1883), a isolé en 1912 le groupe des *paraphrénies*, qu'il distingue de la paranoïa et de la démence précoce, et dans lequel il note que le « développement des troubles de l'affectivité et de la volonté est considérablement plus restreint » que dans la démence précoce. Le terme de paraphrénie avait été introduit précédemment en 1883 par Kahlbaum [11] pour caractériser un trouble survenant dans une période de transition biologique significative, particulièrement l'adolescence pour ce qu'il appellera la *paraphrenia hebetica* et qui deviendra plus tard l'hébéphrénie, et la sénescence pour la *paraphrenia senilis*. Ce terme sera repris dans les années 1960 par l'école anglaise sous l'intitulé de *late paraphrenia* ou « paraphrénie tardive » pour décrire un délire systématisé avec ou sans hallucination survenant après 45 ans, sans dissociation [32]. Dans sa forme systématique caractérisée par un délire chronique de mécanisme principalement hallucinatoire et imaginatif associé à des idées de grandeur et de persécution, et débutant le plus souvent au-delà de 30 ans, la paraphrénie de Kraepelin est assez similaire à ce que Magnan et Sérieux identifieront dans le même temps sous le terme de « délire chronique à évolution systématique ».

À cette même époque, l'école française va multiplier les descriptions de tableaux cliniques de troubles délirants qui se distinguent de la démence précoce par un début d'apparition des troubles souvent à l'âge adulte, et par l'absence de dissociation : délire d'évolution progressive de Lassègue (1884), délire de négation et d'immortalité de Cotard (1891), délire chronique systématique de Magnan (1897), cénesthopathies de Dupré et Camus (1907), délire d'interprétation de Sérieux et Capgras (1909), psychose hallucinatoire chronique de Ballet (1911), délire d'imagination de Dupré (1925), psychoses passionnelles de de Clérembault (1947). Comme le rappelle Lantéri-Laura [35] dans son histoire des délires chroniques, Bleuler, dans le rapport du congrès des médecins aliénistes et neurologistes de langue française de 1926, reprenant la proposition qu'il avait faite dans son chapitre de l'ouvrage d'*Aschaffenburg* de 1912, distingue un groupe relativement rare de troubles délirants chroniques assez proche de la description qu'en ont fait Sérieux et Capgras et pour lequel il propose de garder la terminologie de *paranoïa*. Il reprend également sa proposition de regrouper sous le terme de « schizophrénies » un ensemble des pathologies délirantes chroniques qui se caractérisent par « une désorganisation de ces processus associatifs qui font que, chez le sujet normal, les associations de l'expérience vécue correspondent aux associations des réalités du monde, tandis que chez le sujet schizophrène, les premières se fragmentent et ne correspondent plus aux secondes ». Notons au passage que Bleuler abandonne non seulement ici le terme de *dementia* au motif que cette désorganisation centrale n'a rien d'une démence, mais également la référence à la précocité, car il note que le début peut en être tardif. En 1943 son fils Manfred Bleuler proposera des critères diagnostiques pour ce qu'il propose d'appeler la « schizophrénie tardive » : un début des troubles au-delà de 40 ans, une symptomatologie approchant de celle de l'adulte jeune, une absence de cause organique.

Plus tard, c'est l'émergence d'une psychiatrie de l'âgé organisée et structurée qui va poser la question des formes spécifiques des pathologies psychotiques dans l'âge avancé. L'école anglaise est l'une des plus précoces et des plus dynamiques de cette spécialité émergente. Kay et Roth vont proposer de définir sous le terme de *paraphrénie tardive* (*late paraphrenia*) [32] l'ensemble des tableaux cliniques de nature délirante, hallucinatoire ou associant délire et hallucinations, apparaissant au-delà de 50 ans, plus fréquemment au-delà de 70 à 80 ans, en dehors de toute évidence d'une origine affective (dépressive ou maniaque) ou organique (démentielle ou confusionnelle). Dans leur proposition initiale, ces auteurs considéraient en fait cette paraphrénie tardive comme une forme très tardive d'émergence de la schizophrénie. Ce faisant, ils reprenaient une terminologie assez proche de celle déjà proposée par Kleist au début du XX[e] siècle, qui proposait de distinguer parmi les psychoses du sujet âgé des manifestations tardives de la démence précoce d'une part, et une paranoïa d'involution d'autre part [33].

Ce mouvement de va-et-vient dans la tentative de classification des troubles psychotiques tardifs se retrouve

dans les évolutions plus récentes encore. Alors que la CIM-9 faisait état d'une paraphrénie tardive quand dans le même temps le DSM-III rappelait la limite de 45 ans pour porter le diagnostic de schizophrénie, les classifications plus récentes ont évolué d'abord vers la reconnaissance d'une forme tardive de schizophrénie (DSM-III-R), puis vers la distinction de deux entités distinctes, la schizophrénie paranoïde d'une part et le trouble délirant persistant d'autre part (CIM-10), ou trouble délirant (DSM-IV).

Plus récemment encore, le débat autour de la question nosographique s'est poursuivi par la proposition d'un groupe d'experts internationaux de distinguer les schizophrénies tardives (*late-onset schizophrénia* – début des symptômes après 40 ans), des psychoses à début très tardif de type schizophrénique (*very-late onset schizophrenia-like psychosis* – début des symptômes après 60 ans) [30]. Cette dernière appellation, par sa prudence, traduit l'incertitude de la validité du concept de schizophrénie très tardive, après l'âge de 60 ans, en particulier en raison de la difficulté à la différencier des symptômes d'une démence débutante et de la validité (moins établie encore que pour la schizophrénie tardive) à la considérer comme appartenant au spectre de la schizophrénie. On doit en effet comprendre que cette dernière catégorie se rapproche des délires chroniques ou de ce que l'école anglaise appelait la paraphrénie tardive.

Sur le plan clinique, il convient donc de distinguer aujourd'hui, parmi les personnes âgées souffrant de troubles schizophréniques, ceux qui ont débuté leur maladie à la fin de l'adolescence ou au début de l'âge adulte (schizophrénie vieillie) et ceux dont les premiers symptômes sont apparus après 40 ans (paraphrénies tardives ou troubles psychotiques d'allure schizophrénique d'apparition tardive à très tardive).

Caractéristiques cliniques de la schizophrénie chez la personne âgée

Données des études catamnestiques

L'accroissement progressif de l'espérance de vie fait qu'à ce jour, un nombre croissant de patients ayant développé une schizophrénie à l'adolescence ou au début de l'âge adulte atteignent désormais le troisième, voire le quatrième âge. Cependant, la prévalence de la schizophrénie dans la population âgée a pu être considérée comme inférieure à celle retrouvée dans la population adulte jeune (0,6 %) [16], du fait du profil évolutif de la maladie au cours du temps.

On sait en effet depuis la réalisation de plusieurs études catamnestiques que près d'un tiers voire la moitié des patients évoluent vers une rémission complète ou une amélioration très significative [14, 26, 27, 41, 50]. Selon l'étude catamnestique de Lausanne [14], 63 % des patients souffrant de schizophrénie verraient leurs symptômes inauguraux s'améliorer ou disparaître, 30 % ne changeraient pas de présentation clinique avec l'âge et seuls 6 % verraient leurs symptômes s'aggraver. En outre, la moitié des patients maintiendraient une bonne insertion sociale.

Pour d'autres auteurs, la perception est plus nuancée. Ainsi, pour Auskander et Jeste [8], seuls 8 % des patients souffrant de schizophrénie atteignent une « rémission soutenue » dans l'âge avancé, la rémission soutenue étant caractérisée pour ces auteurs par une rémission symptomatique, une insertion sociale satisfaisante et une posologie médicamenteuse stable.

Caractéristiques cliniques de la schizophrénie vieillie

Comme suggéré par les études catamnestiques, certains symptômes de la schizophrénie semblent s'atténuer avec l'âge. C'est le cas des symptômes positifs, tandis que les données sont moins évidentes pour les symptômes négatifs. L'évaluation de ces derniers est en effet difficile chez la personne âgée, en particulier parce qu'ils peuvent facilement se confondre avec une dépression, un déclin cognitif lié à l'âge ou à des effets secondaires des traitements.

Malgré ces incertitudes quant à la fiabilité de l'évaluation clinique, il apparaît que près de 50 % des sujets âgés souffrant d'une schizophrénie auraient une prédominance de symptômes négatifs dans leur présentation clinique [9].

Plus que les dimensions positives ou négatives de la symptomatologie clinique, c'est la *dimension cognitive* qui semble être la plus modifiée avec l'âge dans la schizophrénie. En effet, les études transversales comme les études longitudinales mettent en évidence une altération des fonctions exécutives et visuoconstructives, de la

mémoire de travail, de la vitesse psychomotrice, avec un effet d'aggravation des déficits cognitifs avec le temps, aggravation corrélée à la sévérité de la symptomatologie et du déficit fonctionnel [10].

Notion de trouble schizophrénique tardif à très tardif (*very late onset schizophrénia like psychosis*) : une caractérisation basée sur l'âge d'apparition du trouble

La conférence de consensus de 2000 [30] a proposé d'identifier sous le terme de schizophrénie tardive à très tardive un ensemble de tableaux de psychoses de type schizophrénique (*schizophrenia like*) sur le critère d'un âge d'apparition tardif (40 à 60 ans) à très tardif (au-delà de 60 ans).

Les auteurs reconnaissent aux formes tardives ou très tardives une présentation clinique similaire à celles d'apparition précoce, en y relevant toutefois la plus grande fréquence d'hallucinations multisensorielles (caractérisées par des hallucinations auditives verbales souvent à la troisième personne avec commentaires des actes, et de fréquentes hallucinations visuelles, cénesthésiques ou olfactives) associées à des idées délirantes de persécution systématisées, alors que l'émoussement affectif et les troubles du cours de la pensée sont peu fréquents. Malgré ces différences entre formes tardives ou très tardives et schizophrénie du sujet jeune, les auteurs suggèrent que ces différentes entités pourraient avoir une étiologie commune.

Dans cette acception, les psychoses tardives à très tardives sont définies sur le seul critère d'un âge d'apparition tardif des troubles. Mais ce critère semble peu spécifique. En effet, plusieurs études comparant le profil clinique de troubles schizophréniques d'apparition précoce et d'apparition tardive à très tardive confirment l'existence de profils cliniques sensiblement différents en termes de sexe-ratio (prédominance féminine dans les formes tardives), de profil de déficit cognitif, de fréquence de symptômes dissociatifs [23, 46, 53]. Le profil de personnalité prémorbide [29] et la présence de déficits sensoriels (baisse de l'acuité visuelle et auditive, isolement social, atteinte cérébrale organique…) [4, 15] constituent également des facteurs de risque des troubles schizophréniques tardifs à très tardifs. De plus, comme pour la dépression, plusieurs études ont mis en évidence un taux d'incidence particulièrement élevé de pathologie démentielle dans le cours évolutif des troubles schizophréniques tardifs à très tardifs [12, 34]. Ces données suggèrent que les symptômes psychotiques, qui sont parmi les plus fréquentes manifestations comportementales de la maladie d'Alzheimer et des syndromes apparentés [1, 2], peuvent également constituer des manifestations précoces de la maladie plus que d'en constituer un facteur de risque.

On le voit, les nosographies actuelles tendent à décrire sous un même terme de schizophrénie les troubles délirants d'apparition tardive à très tardive, tout en reconnaissant l'hétérogénéité des présentations cliniques et l'incertitude quant à l'existence d'une physiopathologie commune avec la schizophrénie du sujet jeune. Le choix du seul critère de l'âge d'apparition du trouble paraît ainsi très insuffisant à caractériser cette pathologie, et pose la question de revenir à une classification de nature plus clairement psychopathologique comme l'avait proposé la clinique française de la fin du XIX[e] siècle et du début du XX[e].

Un retour à une classification basée sur les mécanismes psychopathologiques ?

A contrario des nosographies actuelles, la psychiatrie classique européenne et plus particulièrement française de la fin du XIX[e] et du début du XX[e] siècle proposait de distinguer les délires chroniques en fonction du mécanisme du délire et non de l'âge d'apparition du tableau clinique. Cette approche clinique permettait ainsi de distinguer des pathologies caractérisées par une prédominance des manifestations hallucinatoires (psychose hallucinatoire chronique de Gilbert Ballet, cénesthopathies de Dupré) ou des interprétations délirantes de thèmes variés (délire d'interprétation de Sérieux et Capgras, délire hypocondriaque de Séglas, paraphrénie fantastique de Dupré, paraphrénie de Claude…).

Comme le rappelaient Sérieux et Capgras dans l'introduction de leur ouvrage *Les folies raisonnantes : le délire d'interprétation* [49], le délire d'interprétation est une « psychose fonctionnelle dont l'origine doit être recherchée non pas dans l'action d'un agent toxique, mais dans une prédisposition psychopathique, dans les anomalies de développement des centres cérébraux d'association qui tiennent sous leur dépendance les perversions du jugement, les lacunes du sens critique,

les troubles de l'affectivité » qui en font « une malformation congénitale, bref une dégénérescence ». Hormis la référence aux notions de malformation congénitale et de dégénérescence, cette formulation trouve une illustration assez fidèle dans les modélisations des phénomènes hallucinatoires et des interprétations délirantes que proposent actuellement les travaux issus de la psychopathologie cognitive [18]. Cette approche contemporaine de la psychiatrie tente d'expliquer les symptômes des maladies mentales à partir du niveau le plus élémentaire des processus cognitifs supposés soustendre les manifestations cliniques.

Frith a posé dès 1992 les bases de cette méthode en l'appliquant au champ de la schizophrénie et a été le précurseur de nombreux travaux se réclamant de cette approche faisant désormais référence dans le domaine de la schizophrénie [22]. Ces travaux ont été menés chez des patients répondant aux critères diagnostiques de schizophrénie mais également chez des patients souffrants de délires chroniques circonscrits, plus rares, parfois nommés délires monothématiques comme le syndrome de Capgras ou le syndrome de Cotard, qui sont considérés par certains auteurs comme de meilleurs candidats à une approche neuropsychologique. Ainsi, il a pu être démontré empiriquement que certaines formes cliniques de troubles psychotiques étaient associées à un trouble cognitif spécifique (par exemple, un trouble de la reconnaissance des visages familiers dans le syndrome de Capgras [20]). Cela suggère que l'utilisation de dispositifs expérimentaux permettant de vérifier l'hypothèse d'un trouble cognitif ou émotionnel associé spécifiquement aux troubles délirants tardifs à très tardifs ou aux manifestations psychotiques des maladies neurodégénératives, pourrait contribuer à mieux définir et caractériser en quoi ils peuvent être considérés comme des entités communes ou vraiment différentes du champ de la schizophrénie [25, 39].

Les tentatives récentes de réhabiliter la psychose hallucinatoire chronique dans la nosographie [19] pourraient y trouver des arguments supplémentaires. L'enjeu est en effet de délaisser une référence à la schizophrénie tardive à très tardive telle que proposée par le consensus d'expert de 2000 et le DSM pour défendre le maintien d'une « sémiodiversité » telle que l'avait établie la clinique française. Les données les plus récentes de la neuropsychopathologie cognitive pourraient, appliquées au patient âgé à très âgé, venir rétablir l'intérêt d'une classification des troubles délirants tardifs qui ne repose plus seulement et de manière trop peu spécifique sur l'âge d'apparition, mais apporterait les arguments physiopathologiques suggérés par les intuitions psychopathologiques des auteurs classiques.

Approches thérapeutiques des pathologies psychotiques au cours du vieillissement

Comme chez les sujets plus jeunes, les principes généraux de traitement des pathologies psychotiques au cours du vieillissement reposent sur le recours à des approches pharmacologiques et non pharmacologiques.

Traitement pharmacologique

Les patients souffrant de schizophrénie qui ont pu bénéficier des premiers neuroleptiques dans les années cinquante-soixante sont maintenant âgés de plus de 70 ans. Pour beaucoup, ils bénéficient encore d'un traitement neuroleptique ou antipsychotique, dans la continuité de celui qu'ils ont reçu tout au long de l'âge adulte. Pourtant les données d'évidence relatives à l'efficacité et à la tolérance des médicaments neuroleptiques ou antipsychotiques dans l'âge avancé sont particulièrement rares, et les modalités de leur utilisation se font sur la base de simples extrapolations des données établies chez les patients adultes.

Une première revue de la littérature effectuée par la Cochrane database en 2000 relatives aux traitements pharmacologiques des troubles psychotiques tardifs ne retrouvait aucunes études contrôlées [6]. Cette même analyse de la littérature réalisée en 2006 [38] ne retrouvait que trois études randomisées contrôlées disponibles ayant cherché à établir l'efficacité et la tolérance des antipsychotiques chez des patients âgés ayant un diagnostic de schizophrénie. L'une d'elles [42] concerne deux produits (thioridazine et remoxepride) maintenant retirés du marché essentiellement du fait de leur profil d'effets secondaires. Les deux autres concernent pour la première une comparaison olanzapine versus rispéridone [28], et pour la seconde une comparaison olanzapine versus halopéridol, dans un essai clinique non limité aux patients les plus âgés [52]. Cette méta-analyse concluait à l'absence de différence en termes

d'efficacité et de tolérance entre tous les traitements comparés.

Des données plus récentes comparant efficacité et tolérance de l'olanzapine et de la rispéridone chez des patients âgés souffrant de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif mettaient en évidence une efficacité comparable des deux molécules sur l'amélioration des symptômes positifs et négatifs, ainsi que sur l'amélioration des performances cognitives, avec un avantage sensible de la rispéridone en matière d'amélioration des fonctions de mémoire épisodiques [28].

D'autres études comparatives contrôlées et randomisées ou en ouvert sont venues depuis étayer l'efficacité et la tolérance d'autres antipsychotiques atypiques, comme l'amisulpride (à la dose moyenne de 100 à 400 mg par jour) [43] ou la clozapine, qui a ainsi montré une efficacité satisfaisante malgré un profil d'effet secondaire moins favorable et des taux d'arrêt plus importants dans les tranches d'âges les plus élevées (> 65 comparativement aux patients de 55 à 64 ans) [45].

La rispéridone à doses moyennes à modérées (2,5 mg/jour) [36], l'aripiprazole [37] et la quétiapine [51] ont également montré une efficacité et un profil de tolérance satisfaisants chez des patients âgés avec diagnostic de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif. Ces données plaident en faveur d'un recours plus systématique aux antipsychotiques atypiques chez les patients âgés du fait de leurs profils d'effets secondaires plus favorables, car ayant moins d'effets anticholinergiques, et moins d'effets extrapyramidaux. Ils sont par ailleurs moins fréquemment associés à des dyskinésies tardives [17, 31]. Et il a été démontré que changer le traitement neuroleptique au profit d'un antipsychotique atypique améliorait la tolérance, en particulier sur le plan extrapyramidal, mais également sur le plan cognitif et de la qualité de vie globale [44].

Les antipsychotiques atypiques restent néanmoins associés, comme chez les patients plus jeunes, à un risque augmenté de pathologie vasculaire [43]. Le risque d'accident vasculaire cérébral est ainsi près de deux fois plus élevé pour les sujets âgés exposés versus les sujets non exposés, ce risque augmentant en début de traitement, mais également sous l'effet des facteurs de risque que constituent un âge élevé ou la présence de troubles cognitifs. C'est cette même augmentation du risque de survenue d'accident vasculaire cérébral qui avait déjà fait limiter la prescription des antipsychotiques atypiques pour le traitement des manifestations psychotiques ou des troubles comportementaux de la maladie d'Alzheimer [47, 48]. D'après une enquête des pratiques réalisée auprès de praticiens gériatres et psychiatres prenant en charge des patients ayant un diagnostic de schizophrénie à domicile ou en institution, il apparaît que les antipsychotiques atypiques représentent la moitié des prescriptions pour ces patients âgés à très âgés (âge moyen des patients de 71 ans), mais que la surveillance du risque de syndrome métabolique ou des facteurs de risques vasculaires n'est encore réalisée systématiquement que pour un tiers des patients sous antipsychotiques atypiques [5].

Traitement non pharmacologique

Le traitement de la schizophrénie et des autres troubles psychotiques vieillis ou tardifs ne se limite pas au seul traitement pharmacologique. L'approche psychothérapeutique qui l'accompagne garantit une meilleure adéquation du cadre de soins aux attentes du patient [3]. Les attentes ne concernent en effet pas seulement la diminution des symptômes de la maladie, mais touchent, par ordre décroissant de fréquence (selon les patients), à l'amélioration de leur état de santé somatique, de leur mémoire, de leur connaissance sur leur propre maladie, de leurs compétences sociales et communicationnelles, de leur sommeil [7].

Comme dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte jeune, des approches psychothérapeutiques structurées visant à améliorer les compétences sociales et les fonctions cognitives [24] ou l'*insight* [21] ont montré avoir un effet significativement supérieur aux soins usuels, en termes d'amélioration de l'évolution clinique des patients, surtout dans leur compliance et leur adaptabilité sociale.

Des approches plus clairement inspirées des principes de la *réhabilitation psychosociale* ont également montré une efficacité significative par rapport aux soins usuels, sur des dimensions telles que le fonctionnement social, l'adaptabilité dans la communauté, les symptômes négatifs, le sentiment d'efficacité personnelle [40]. Comme le rappelle un document de consensus commun de l'Organisation mondiale de la santé (WHO) et de l'Association mondiale de réhabilitation psychosociale (WAPR) [54], les objectifs de la réhabilitation psychosociale ne se limitent pas au seul contrôle de symptômes et à la prévention de l'iatrogénie. Elle a également pour objectifs d'améliorer les compétences

sociales et les capacités d'adaptation, de réduire la stigmatisation, de garantir aide et soutien aux proches, ainsi qu'une accessibilité à des programmes et structures de soins adaptés. Ce faisant, elle permet de renforcer l'autonomie du patient. Appliquée au traitement des psychoses vieillies et tardives, la réhabilitation psychosociale offre un cadre général de soins qui repose sur l'adaptation des stratégies individuelles de soins, mais également sur des modalités d'organisation de l'offre de soins et plus largement de support social adaptés aux besoins spécifiques des patients âgés [13].

C'est tout l'enjeu du développement des connaissances propres sur les pathologies du grand âge que de venir enrichir la discussion psychopathologique tout en contribuant à faire progresser l'offre de soins au bénéfice d'une amélioration de l'état de santé et de la qualité de vie des patients âgés.

Références

1. Aalten P, Verhey FR, Boziki M et al. Consistency of neuropsychiatric syndromes across dementias : results from the european alzheimer disease consortium. Part II. Dement Geriatr Cogn Disord, 2008, *25* : 1-8.
2. Aalten P, Verhey FR, Boziki M et al. Neuropsychiatric syndromes in dementia. Results from the european alzheimer disease consortium. Part I. Dement Geriatr Cogn Disord, 2007, *24* : 457-463.
3. Aguera Ortiz L, Reneses Prieto B. Practical psychological management of old age psychosis. J Nutr Health Aging, 2003, *7* : 412-420.
4. Almeida OP, Howard RJ, Levy R, David AS. Psychotic states arising in late life (late paraphrenia). The role of risk factors. Br J Psychiatry, 1995, *166* : 215-228.
5. Arbus C, Clement JP, Bougerol T et al. Health management of older persons with chronically medicatet psychotic disorders : the results of a survey in France. Int Psychogeriatr, 2011, *11* : 1-7.
6. Arunpongpaisal S, Ahmed I, Aqeel N, Paholpak S. Antipsychotic drug treatment for elderly people with late-onset schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev, 2003 : CD004162.
7. Auslander LA, Jeste DV. Perceptions of problems and needs for service among middle-aged and elderly outpatients with schizophrenia and related psychotic disorders. Community Ment Health J, 2002, *38* : 391-402.
8. Auslander LA, Jeste DV. Sustained remission of schizophrenia among community-dwelling older outpatients. Am J Psychiatry, 2004, *161 :* 1490-1493.
9. Auslander LA, Lindamer LL, Delapena J et al. A comparison of community-dwelling older schizophrenia patients by residential status. Acta Psychiatr Scand, 2001, *103* : 380-386.
10. Bazin N. Cognitive aging in schizophrenia. Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil, 2011, *9* : 337-344.
11. Berrios GE. The insanities of the third age : a conceptual history of paraphrenia. J Nutr Health Aging, 2003, *7* : 394-399.
12. Brodaty H, Sachdev P, Koschera A et al. Long-term outcome of late-onset schizophrenia : 5-year follow-up study. Br J Psychiatry, 2003, *183* : 213-219.
13. Camus V, de Mendonça Lima CA. « Psychosocial rehabilitation of the elderly with early- or late-onset schizphrenia : general principles » *In :* A Hasset, D Ames, E Chiu, Psychosis in the elderly. London & New York, Taylor & Francis, 2011 : 85-96.
14. Ciompi L. The natural history of schizophrenia in the long term. Br J Psychiatry, 1980, *136* : 413-420.
15. Cooper AF, Curry AR. The pathology of deafness in the paranoid and affective psychoses of later life. J Psychosom Res, 1976, *20* : 97-105.
16. Copeland JR, Dewey ME, Scott A et al. Schizophrenia and delusional disorder in older age : community prevalence, incidence, comorbidity, and outcome. Schizophr Bull, 1998, *24* : 153-161.
17. Correll CU, Leucht S, Kane JM. Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics : a systematic review of 1-year studies. American Journal of Psychiatry, 2004, *161* : 414-425.
18. David AS. Cognitive neuropsychiatry ? Psychol Med, 1993, *23* : 1-5.
19. Dubertret C, Ades J, Gorwood P. Clinical and etiopathogenic specificities of the French concept of psychose hallucinatoire chronique compared to schizophrenia. Schizophr Bull, 2004, *30* : 173-184.
20. Ellis HD, Young AW. Accounting for delusional misidentifications. Br J Psychiatry 1990, *157* : 239-248.
21. Emmerson LC, Granholm E, Link PC et al. Insight and treatment outcome with cognitive-behavioral social skills training for older people with schizophrenia. J Rehabil Res Dev, 2009, *46* : 1053-1058.
22. Frith CD. The cognitive neuropsychology of schizophrenia. Howe, East Sussex, UK, Lawrence Erlbaum Associates, 1992.
23. Girard C, Simard M. Clinical characterization of late- and very late-onset first psychotic episode in psychiatric inpatients. Am J Geriatr Psychiatry, 2008, *16* : 478-487.
24. Granholm E, McQuaid JR, McClure FS et al. A Randomized, controlled trial of cognitive behavioral social skills training for middle-aged and older outpatients with chronic schizophrenia. Am J Psychiatry, 2005, *162* : 520-529.
25. Graux J, Lemoine M, Gaillard P, Camus V. Les cénestopathies : un trouble des émotions d'arrière plan. Regards croisés des sciences cognitives et de la phénoménologie. Encephale, 2011, *37* : 361-370.
26. Harding CM, Brooks GW, Ashikaga T et al. The Vermont longitudinal study of persons with severe mental illness, II : Long-term outcome of subjects who retrospectively met

DSM-III criteria for schizophrenia. Am J Psychiatry, 1987, *144* : 727-735.
27. HARROW M, JOBE TH. How frequent is chronic multiyear delusional activity and recovery in schizophrenia : a 20-year multi-follow-up. Schizophr Bull, 2010, *36* : 192-204.
28. HARVEY PD, NAPOLITANO JA, MAO L, GHARABAWI G. Comparative effects of risperidone and olanzapine on cognition in elderly patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. Int J Geriatr Psychiatry, 2003, *18* : 820-829.
29. HASSET A. Psychosis and schizophrenic disorders in the elderly : an exploration of psychosocial factors which may influence emergence in late life. J Nutr Health Aging, 2003, *7* : 401-408.
30. HOWARD R, RABINS PV, SEEMAN MV, JESTE DV. Late-onset schizophrenia and very-late-onset schizophrenia-like psychosis : an international consensus. The International Late-Onset Schizophrenia Group. Ame J Psychiatry, 2000, *157* : 172-78.
31. JESTE DV. Tardive dyskinesia in older patients. J Clin Psychiatry, 2000, *61* : 27-32.
32. KAY DW, ROTH M. Environmental and hereditary factors in the schizophrenias of age (« late paraphrenia ») and their bearing on the general problem of causation in schizophrenia. J Ment Sci, 1961, *107* : 496-686.
33. KLEIST E. Die Involutionsparanoia. Allgemeine Zeitschrift fur Psychiatrie, 1913, *70* : 1-134.
34. KORNER A, LOPEZ AG, LAURITZEN L et al. Late and very-late first-contact schizophrenia and the risk of dementia- a nationwide register based study. Int J Geriatr Psychiatry, 2009, *24* : 61-67.
35. LANTERI-LAURA G, TEVISSEN R. Histoire des délires chronioques et de la schizophrénie. EMC Psychiatrie, Paris, 1996.
36. MADHUSOODANAN S, BRECHER M, BRENNER R et al. Risperidone in the treatment of elderly patients with psychotic disorders. Am J Geriatr Psychiatry, 1999, *7* : 132-138.
37. MADHUSOODANAN S, BRENNER R, ALCANTRA A. Clinical experience with quetiapine in elderly patients with psychotic disorders. J Geriatr Psychiatry Neurol, 2000, *13* : 28-32.
38. MARRIOTT R, NEIL W, WADDINGHAM S. Antipsychotic medication for elderly people with schizophrenia. John Wiley & Sons, Ltd. Chichester, UK Cochrane Database Syst Rev, 2006, Issue 1, DOI : 10.1002./14651858, CD005580.
39. MOORE R, BLACKWOOD N, CORCORAN R et al. Misunderstanding the intentions of others : an exploratory study of the cognitive etiology of persecutory delusions in very late-onset schizophrenia-like psychosis. Am J Geriatr Psychiatry, 2006, *14* : 410-418.
40. MUESER KT, PRATT SI, BARTELS SJ et al. Randomized trial of social rehabilitation and integrated health care for older people with severe mental illness. J Consult Clin Psychol, 2010, *78* : 561-573.
41. OGAWA K, MIYA M, WATARAI A et al. A long-term follow-up study of schizophrenia in Japan--with special reference to the course of social adjustment. Br J Psychiatry, 1987, *151* : 758-765.
42. PHANJOO AL, LINK C. Remoxipride versus thioridazine in elderly psychotic patients. Acta psychiatrica Scandinavica. Supplementum, 1990 : 181-185.
43. RIEDEL M, EICH FX, MOLLER HJ. A pilot study of the safety and efficacy of amisulpride and risperidone in elderly psychotic patients. Eur Psychiatry, 2009, *24* : 149-153.
44. RITCHIE CW, CHIU E, HARRIGAN S et al. The impact upon extra-pyramidal side effects, clinical symptoms and quality of life of a switch from conventional to atypical antipsychotics (risperidone or olanzapine) in elderly patients with schizophrenia. Int J Geriatr Psychiatry, 2003, *18* : 432-440.
45. SAJATOVIC M, RAMIREZ LF, GARVER D et al. Clozapine therapy for older veterans. Psychiatr Serv, 1998, *49* : 340-344.
46. SATO T, BOTTLENDER R, SCHROTER A, MOLLER HJ. Psychopathology of early-onset versus late-onset schizophrenia revisited : an observation of 473 neuroleptic-naive patients before and after first-admission treatments. Schizophr Res, 2004, *67* : 175-183.
47. SCHNEIDER LS, DAGERMAN K, INSEL PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia : meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. Am J Geriatr Psychiatry, 2006, *14* : 191-210.
48. SCHNEIDER LS, DAGERMAN KS, INSEL P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia : meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. JAMA, 2005, *294* : 1934-1943.
49. SERIEUX, P. CAPGRAS J. Les folies raisonnantes : le délire d'interprétation. Paris, Felix Alcan, 1909.
50. STRAUSS JS, CARPENTER WT Jr. The prediction of outcome in schizophrenia. II. Relationships between predictor and outcome variables : a report from the WHO international pilot study of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry, 1974, *31* : 37-42.
51. TARIOT PN, SALZMAN C, YEUNG PP et al. Long-Term use of quetiapine in elderly patients with psychotic disorders. Clin Ther, 2000, *22* : 1068-1084.
52. TOLLEFSON GD, BEASLEY CM, TRAN PV et al. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders : results of an international collaborative trial. Am J Psychiatry, 1997, *154* : 457-465.
53. VAHIA IV, PALMER BW, DEPP C et al. Is late-onset schizophrenia a subtype of schizophrenia ? Acta Psychiatr Scand, 2010, *122* : 414-426.
54. WHO. Psychosocial rehabilitation : A consensus statement (DOC : WHO/MNH/MND/96.2), Geneva, WHO, 1995.

12

Suicide et schizophrénie

J.-L. Terra

Prévenir le suicide des personnes souffrant de schizophrénie est une préoccupation constante des professionnels de psychiatrie. La plupart d'entre nous sont des endeuillés professionnels, c'est-à-dire que nous avons perdu, selon l'expression consacrée, des patients aux différents temps de la prise en charge de leur maladie. Nos craintes sont certainement peu comparé à la peur de se suicider des patients, lorsqu'ils souffrent au point d'être en crise suicidaire et à celles des familles, lorsqu'elles redoutent le suicide voire vivent ce deuil.

L'objectif de ce chapitre est de montrer les points-clés de la prévention du suicide et de rappeler quelques caractéristiques des souffrances, parfois insoutenables, induites par la schizophrénie et son cortège de conséquences. Dans le cas de la schizophrénie, le suicide est réputé beaucoup plus imprévisible que dans le cadre d'autres troubles mentaux. Ceci est certain en cas d'hallucinations auditives avec des voix impérieuses. Cependant, le potentiel de prévention de ce risque reste important à condition d'une démarche active sur le plan clinique [14]. Ce sera au clinicien de développer tout son art pour garder le contact avec des patients parfois impénétrables [12].

Ampleur du problème

Le suicide est fréquent dans la schizophrénie, Bleuler écrivait que « le plus sérieux symptôme de la schizophrénie est le suicide ». Sur cent suicides, les auteurs qui ont utilisé avec rigueur les méthodes de l'autopsie psychologique indiquent que trois à dix suicides surviennent chez des personnes qui souffraient de schizophrénie [6, 11]. La prévalence sur la vie entière des décès par suicide et des tentatives de suicide dans ce groupe de patients est nettement plus élevée que dans la population générale, soit 5 à 10 % pour les décès et entre 25 et 50 % pour les tentatives de suicide [3, 4]. Par comparaison, le suicide représente 1,9 % des causes de décès en France [6].

Schizophrénie, souffrances et suicide

La souffrance d'être malade

Cette maladie induit de la désespérance. La schizophrénie induit souvent une démoralisation dévastatrice, consécutive à des années de souffrance, de frustration et de mésestime personnelle. [1]. La schizophrénie entraîne un sentiment de perte du contrôle interne et prive également le patient de toute rêverie qui motive chacun d'entre nous [12].

La désespérance peut être amplifiée par la composante dépressive associée à la schizophrénie ou induite par elle comme le syndrome de dépression post-schizophrénique selon l'OMS. Cette comorbidité est à prendre en compte d'autant plus que les patients peuvent se montrer peu habiles à exprimer et à transmettre ce vécu dépressif. [3]. La prise de conscience de la maladie est un facteur souvent invoqué avec un rôle bivalent : augmentant le risque de suicide avant le traitement et le réduisant après [4].

Les autres facteurs de risque du suicide, non spécifiques à la schizophrénie, viennent se surajouter. Ce sont l'abus d'alcool et de substances non licites qui favorisent l'émergence des processus psychotiques, diminuent la maîtrise des impulsions et créent une dépressivité. L'abus d'alcool peut également diminuer les chances d'entrer dans le système de soins en cas de désinhibition avec violence.

De nombreux patients font le constat qu'ils représentent un fardeau pour leur proche entourage avec des relations à sens unique. La tonalité humaniste avec l'idée de rendre service à sa famille est un signe qui doit alerter au plus haut point.

La *prévention du suicide* oblige à tenir compte de la clinique de la subjectivité du patient. Conforme à l'idée selon laquelle les signes extérieurs observables de l'émotion ne peuvent pas être un bon indicateur de l'état intérieur, des auteurs concluent que la perception subjective de la détresse émotionnelle du patient est fortement prédictive du risque de suicide, et non les observations de détresse faites par les cliniciens [16].

La mise en évidence des facteurs de protection contre le suicide est difficile, car les suicides sont plus étudiés que les causes de leur non-survenance. Les facteurs thérapeutiques devraient figurer dans les facteurs de protection. Leur rôle est difficile à mettre en évidence car le suicide a une occurrence faible relativement à la taille des effectifs de patients inclus dans les essais thérapeutiques. L'action de prévention du suicide des nouveaux antipsychotiques se situe dans ce domaine comme toutes les autres interventions thérapeutiques et sociales. La clozapine est souvent mentionnée dans la littérature scientifique pour son effet réducteur du taux de suicide. Des études prospectives ont montré que la clopazine réduisait l'agressivité impulsive et les idées suicidaires en comparaison avec le traitement par halopéridol [16].

Hallucinations, délire et suicide

Les hallucinations auditives impérieuses qui ordonnent au patient de commettre un acte hétéro- et/ou auto-agressif représentent un facteur de risque majeur. D'une part, elles sont rarement évoquées spontanément et c'est au clinicien d'en explorer activement la présence et d'autre part, elles sont très fortement reliées à un passage à l'acte. Junginger, cité par Shea [12], montre que sur vingt patients souffrant d'hallucinations impérieuses et dangereuses, huit y ont cédé.

L'exploration soigneuse des hallucinations vise mettre en évidence les manifestations hallucinatoires sous formes de voix incessantes et harcelantes qui incitent à la violence. Shea conseille au clinicien de s'enquérir de la force de résistance du patient dont les limites peuvent être atteintes même avec des voix douces, mais insistantes [12, 16]. La situation est d'autant plus critique dans le contexte d'un délire mystique lorsque le patient pense que des forces divines lui demandent de prouver son amour en réalisant des conduites comme le suicide. L'exploration reste difficile ; récemment un patient est décédé par suicide alors que des hallucinations étaient suspectées sans avoir pu être mises au jour. Le médecin légiste qui a pratiqué l'autopsie a retrouvé des bouts de papier qui obstruaient les conduits auditifs externes.

Certains patients sont victimes d'une « double souffrance » dans la mesure où ils souffrent de voix impérieuses leur demandant le suicide et en même temps n'en peuvent plus de lutter contre ces voix au point d'avoir des idées de suicide.

Prévenir le suicide des personnes souffrant de schizophrénie

Les composantes de la prévention du suicide

Le classement des actions visant à réduire le suicide est assez complexe. Nous prendrons comme l'architecture générale de la prévention du suicide les niveaux suivants [15] :

– *la promotion de la santé* : tout ce qui permet de façon non spécifique de répondre aux besoins des individus en termes de bien-être physique, psychique et social ;

– *la prévention du suicide* : toutes les actions individuelles et collectives qui agissent sur les principaux déterminants du suicide, comprenant l'identification des personnes à risque, le diagnostic et le traitement des troubles psychiques susceptibles de créer une souffrance majeure, ainsi que toutes les mesures générales qui limitent l'accès aux moyens du suicide ;

– *l'intervention en cas de crise suicidaire* comprenant les actions appropriées à chacune des étapes de la crise :

les phases d'idéation, d'intention, de programmation et de mise en œuvre de l'acte suicidaire ;

– *la postvention* suite à un suicide : ensemble des actions pour la prise en charge des personnes qui ont vu la scène, assuré les secours, ceux qui avaient noué une relation d'attachement avec cette personne et sont endeuillés (l'entourage proche) et les professionnels et bénévoles en relation d'aide, et pour limiter le phénomène de contagion et d'imitation par suicide auprès des personnes vulnérables. Cette postvention peut inclure l'analyse causale des suicides afin de favoriser le retour d'expérience pour améliorer la prévention.

La promotion de la santé se compose de facteurs trop en amont du processus suicidaire et trop peu spécifiques pour pouvoir influer sur les souffrances induites par une telle maladie et diminuer le risque de suicide. Les actions de promotion de la santé peuvent cependant pour ces patients rappeler la valeur de la vie, développer le goût de se protéger et de protéger les autres et également favoriser l'expression du mal-être.

La postvention comprend le soutien aux survivants, c'est-à-dire l'entourage qui a à faire face à un deuil traumatique même si parfois le suicide était redouté à de multiples reprises. La postvention inclut également la prévention de la contagion suicidaire au sein des établissements de santé.

Les points clés de la prévention

Dans le cadre de la schizophrénie, le rôle des soins psychiatriques est essentiel pour prévenir le suicide. Eux seuls sont capables d'apporter des réponses, certes modestes et incomplètes, afin d'atténuer le processus psychotique. Au début de la maladie de nombreux patients vont lutter contre la maladie mais également les soins avec une peur de la stigmatisation et de la déchéance.

Évaluer le potentiel suicidaire de chaque patient

Le potentiel suicidaire inclut les évaluations des facteurs de risque, de l'urgence suicidaire et de la dangerosité du scénario. En raison de la densité de risque, chaque patient doit bénéficier d'une évaluation minutieuse. L'identification des facteurs de risque de suicide repose sur l'exploration des facteurs de l'enfance, de l'adolescence, liés à la psychopathologie dans ses différentes dimensions, dont les traits de personnalité et les événements de vie dans les dernières années et les derniers mois. Cette identification permet de mieux préciser l'importance du risque de suicide, mais surtout elle indique les sphères de souffrance et de vulnérabilité pour lesquels des interventions spécifiques seront conduites. Ceci suppose une très bonne connaissance du patient par le clinicien notamment quant à sa biographie.

Les *principaux facteurs de risque* de suicide identifiés dans le cadre de la schizophrénie sont [3, 4, 16] :

– le sexe masculin ;
– âge autour de 30 ans ;
– célibataire ;
– un avenir prometteur ;
– un isolement social actuel ;
– une prise de conscience douloureuse de la maladie ;
– la peur d'une détérioration mentale ;
– la dépression ;
– le désespoir ;
– les rechutes presque constantes ;
– les formes paranoïdes.

Tous les autres facteurs de risque qui ne sont pas reliés au trouble lui-même sont à prendre en compte. Ce sont :

– les antécédents familiaux de suicide ;
– l'impulsivité ;
– l'abus ou la dépendance aux substances.

Des facteurs liés aux traitements sont suspectés comme l'akathisie, voire une dépendance excessive au système de soins [3].

Un point-clé pour évaluer la présence d'une dépression consiste à rassembler des données d'observation parallèles auprès de la famille et autres personnes qui sont en mesure d'observer directement la capacité du patient à s'engager dans des activités et à les apprécier [16]. Une fois qu'une dépression est identifiée, le psychiatre doit la traiter activement. Si le patient semble dépressif en raison de l'idée qu'il a la maladie, une psychothérapie de soutien ainsi qu'une psycho-éducation pour lui et les membres de sa famille qui l'aident est à proposer [16].

L'*urgence suicidaire* correspond à la probabilité de décéder par suicide dans les 48 heures [10]. Son appréciation se fonde sur la présence d'idées de suicide et du degré de développement de la crise suicidaire avec ses étapes principales : idées, intention, programmation et début de mise en œuvre. La présence d'une urgence suicidaire est élevée lorsque les patients sont hospitalisés ou lors de consultation psychiatrique.

L'*évaluation du degré de dangerosité suicidaire* est fondée sur l'identification des moyens de suicide. Des armes à feu sont détenues dans environ un foyer sur cinq en France [7]. Le fait de limiter, même partiellement, l'accès au moyen de suicide marque au moins notre désir de protéger la personne. Les personnes souffrant de schizophrénie recourent également à la précipitation d'un lieu élevé [3].

Prévenir le suicide lors des hospitalisations

Les équipes de psychiatrie sont au cœur de la prévention du suicide pour les personnes souffrant de schizophrénie. Plus de 10 % de l'ensemble des suicides surviennent pendant la première année de la maladie, un tiers des suicides des personnes touchées par la schizophrénie ont lieu durant l'hospitalisation, un tiers dans le mois qui suit la sortie de l'hôpital [4].

De façon plus globale, environ 5 % des suicides surviennent dans les établissements de santé avec un taux voisin de 1 pour 1 000 personnes admises à l'hôpital psychiatrique et 1 pour 10 000 à l'hôpital général [5]. En Angleterre et au Pays de Galles, dans le cadre de la *National Confidential Inquiry*, une étude a été conduite sur les personnes décédées par suicide qui avaient été en relation avec un service psychiatrique dans les douze mois précédant leur mort [2]. Les résultats ont révélé des taux de suicide élevés chez les malades hospitalisés. Les suicides étaient plus fréquents dans la première semaine suivant l'admission du patient à l'hôpital (23 %) et dans la période de préparation de sa sortie de l'hôpital (40 %). Les mauvaises nouvelles apprises par le patient durant son séjour sont fréquentes et leur impact ne doit pas être sous-estimé.

Prévenir le suicide au décours des hospitalisations

Chez les patients en ambulatoire, le taux de suicide le plus élevé a été enregistré dans la première semaine suivant la sortie de l'hôpital, souvent avant le premier rendez-vous en consultation [2]. Les suicides avaient tendance à être plus fréquents suite à des admissions de courte durée et dans les cas où les patients avaient quitté l'hôpital contre de l'avis des médecins. Le fait de recevoir des soins psychiatriques, d'être en hôpital de jour ne protège pas toujours des idées de suicide et du suicide. Les idéations suicidaires sont à explorer très régulièrement par les cliniciens en charge des patients [9]. Le risque de ne pas détecter cette crise est important car il est possible de la prendre pour une amélioration transitoire [14]. Lorsque la personne a décidé la date de son suicide, sa souffrance qui était perçue comme infinie devient finie, et une amélioration clinique est habituelle. Il est tentant de se satisfaire d'une telle amélioration après de longues semaines difficiles. Pourtant toute amélioration rapide qui ne correspond pas à un changement profondément positif pour le patient doit être explorée en recherchant ce qui a vraiment changé pour lui [10]. La mise en évidence de l'événement qui a aggravé la souffrance est un point-clé de l'intervention de crise. Dans le cas de patients schizophrènes, certains événements d'apparence positive pour l'équipe de soins peuvent être perçus très négativement. C'est ainsi qu'une sortie future peut paraître insurmontable, tout comme la reconnaissance du handicap qui peut représenter la certification de l'échec dans la vie et la fin de l'espoir d'une guérison.

Conclusion

Prévenir le suicide des personnes qui souffrent d'une des maladies les plus douloureuses et invalidantes est un défi qui est posé clairement aux professionnels de psychiatrie. Il serait facile de construire une volonté d'impuissance en se retranchant derrière une imprévisibilité fondamentale, une impulsivité qui est très inconstante dès qu'on examine les préparatifs pour se donner la mort et fermer les portes de sa vie. L'amélioration de la qualité des soins pour les patients souffrant de schizophrénie est la meilleure prévention du suicide. Quant à l'intervention de crise, personne n'en a le monopole puisqu'il s'agit de détecter la détresse d'une personne face à une souffrance insoutenable. La famille, l'entourage, les autres patients, les groupes d'entraide mutuelle, les bénévoles et bien sûr les professionnels de psychiatrie ont tous leur rôle à jouer d'autant qu'ils ont une intervention coordonnée, protectrice et respectueuse. L'éducation thérapeutique et préventive des patients est également une voie en développement qui peut être prometteuse pour donner aux patients les meilleures stratégies pour limiter le fardeau de la maladie et faire face à une crise suicidaire.

Références

1. AMADOR XF, FRIEDMAN JH, KASAPIS C et al. Suicidal behavior in schizophrenia and its relationship to awareness of illness. Am J Psychiatry, 1996, *153 :* 1185-1188.
2. APPELBY L, SHAW J, AMOS T et al. Suicide within 12 months of contact with mental health services : national clinical survey. BMJ, 1999, *318* : 1235-1239.
3. CAILLARD V, CHASTANG F. Le geste suicidaire. Elsevier Masson SAS, 2010, 353 pages.
4. GELDER M, MAYOU R, COWEN P. Shorter Oxford Textbook of Psychiatry. Fourth Ed., Oxford University Press, 2001, 1056 pages.
5. GOLDRARE M, SEAGROTT V, HAWTON K. Suicide after discharge from psychiatric in-patient care. Lancet, 1993, *342 :* 283-286.
6. INSERM. Expertise collective : Suicide ; Autopsie psychologique, outil de recherche en prévention. Paris, Les éditions INSERM, 2004, 199 pages.
7. KRUG EG, POWELL KE, DAHLBERG LL. Firearm-related deaths in the United-States and 35 other high- and upper-middle-income countries. Int J Epidemiol, 1998 ; *27* : 214-221.
8. LENNQVIST JK. Epidemiology and causes of suicide. *In :* MG Gelder, JJ López-Ibor Jr, NC Andreasen. The new Oxford textbook of psychiatry, Oxford University Press, 2000, chapter 4.15.1.
9. PACAUT-TRONCIN M, POTAKIAN S, AUSSUDRE J et al. Evaluation du potentiel suicidaire des personnes prises en charge par un secteur de psychiatrie : premiers résultats d'une étude transversale. La Revue Française de Psychiatrie et de Psychologie Médicale, 2005 : *9.0 – 90* : 5-8.
10. SÉGUIN M. Comment désamorcer une crise suicidaire avant la phase aiguë ? Place de la prise en charge psychologique. *In* : Fédération Française de Psychiatrie. La crise suicidaire, reconnaître et prendre en charge. Paris et Fédération Française de Psychiatrie, John Libbey Eurotext, 2001 : 234-262.
11. SÉGUIN M, LESAGE A, CHAWKY N et al. Suicides cases in New Brunswick from april 2002 to may 2003 : the importance of better recognizing substance disorders and mood comorbidity. Can J Psychiatry, 2006, *51* : 35-40.
12. SHEA SC. La conduite de l'entretien psychiatrique, l'art de la compréhension. Paris, Elsevier, 2005, 721 pages.
13. SHEA SC. L'évaluation du potentiel suicidaire. Paris, Elsevier Masson, 2008, 302 pages.
14. TERRA JL. Prévenir le suicide : repérer et agir. Actualités et Dossiers en Santé Publique, 2004, *45* : 20-25.
15. Terra JL. La souffrance psychique : le suicide. *In :* F Bourdillon, G Brûcker, D Tabuteau. Traité de santé publique. Paris, Médecine-Sciences Flammarion, 2004 : 324-328.
16. YOON JH, Carter CS. Schizophrenia. *In :* RI Simon, RE Hales. Textbook of suicide assessment and management. Washington, American Psychiatric Publishing Inc, 2006 : 301-311.

13

ASPECTS MÉDICO-LÉGAUX

J.-L. Senon, C. Jonas et M. Voyer

VIOLENCES ET SCHIZOPHRÉNIE

Les individus souffrant de schizophrénie sont fréquemment l'objet de stigmatisation en raison de l'association quasi systématique, dans l'opinion publique, entre schizophrénie et dangerosité et schizophrénie et violence. Les quelques faits-divers survenus ces dernières années ont été surmédiatisés, augmentant ainsi la peur des citoyens face aux personnes souffrant de troubles mentaux. La lutte contre la stigmatisation des malades mentaux est une volonté ancienne des pouvoirs publics, rappelée par l'OMS dans une conférence en 2001.

Afin de connaître la réalité de la violence commise par des individus souffrant de troubles mentaux, des chercheurs se sont penchés sur la question. Les études réalisées ont mis en évidence une augmentation du risque de violence en cas de trouble schizophrénique par rapport à la population générale, mais cette augmentation du risque est surtout liée à des facteurs comorbides comme la prise d'alcool et de toxiques. L'augmentation de la violence chez les sujets souffrant de schizophrénie serait multifactorielle et la prévention reposera donc avant tout sur des soins adaptés, prenant en compte ces facteurs de risque.

Une augmentation du risque de violence en lien avec des comorbidités et des facteurs contextuels

La première étude vraiment importante sur le lien entre la violence et les troubles mentaux a été réalisée par l'équipe de Swanson en 1990 [35]. Cette étude mettait en évidence une prévalence d'actes de violence envers autrui dans l'année passée de 8,4 % en cas de trouble schizophrénique, en absence d'abus d'alcool ou autres substances psycho-actives contre 2 % dans la population générale.

Plusieurs études de suivi de cohorte de naissance ont été réalisées, principalement dans les pays nordiques. Ainsi en Finlande, 12 058 personnes ont été suivies pendant 26 ans [39]. Il ressort de cette étude que 13,7 % des hommes souffrant de schizophrénie (n = 51) ont été condamnés au moins une fois pour une infraction avec violence hétéro-agressive contre 2 % dans la population générale (OR = 7). Dans une autre étude de cohorte de naissance, suivie jusqu'à l'âge de 44 ans, Brennan et al. (2000) [3] retrouvent une prévalence d'infractions criminelles de 2,7 % chez les hommes sans troubles mentaux mais de 11,3 % en cas de trouble schizophrénique. Chez les femmes, la prévalence est de 0,1 %

en l'absence de trouble mental sévère mais de 2,8 % en cas de trouble schizophrénique.

D'autres études prospectives, de haut niveau de preuve, ont mis en évidence une augmentation du risque de violence en cas de trouble schizophrénique par rapport à la population générale. Fazel et al. (2006) [9], dans une étude prospective sur 13 ans, ont mis en évidence une prévalence de 6,6 % de condamnation pour des infractions avec violence (homicides, tentatives d'homicide, agressions avec circonstances aggravantes, crimes sexuels), avec une augmentation du risque de condamnation pour infractions violentes par 2 chez les sujets souffrant de schizophrénie par rapport à la population générale. Erikson et al. (2010), dans une cohorte de naissance comportant 377 individus souffrant de schizophrénie, ont retrouvé une prévalence de condamnation pour infractions avec violence hétéro-agressive de 25 % contre 6 % dans la population générale, ce qui multiplie ainsi le risque de condamnation pour une infraction avec violence par 4 en cas de trouble schizophrénique par rapport à la population générale [7].

Dans une méta-analyse réalisée par Fazel et al. (2009) [12] et traitant les résultats de vingt études concernant un total de 18 423 patients, l'*odd ratio* (OR) du risque de violence en cas de trouble schizophrénique est de 5 par rapport à la population générale, et en différenciant les sexes, il est de 4 chez les hommes souffrant de schizophrénie par rapport à la population générale (de 1 à 7 selon les études) et d'environ 8 pour les femmes (de 4 à 29 selon les études). En revanche, en cas de comorbidité d'abus de substance, l'OR est augmenté à 9 (de 3 à 25 selon les études) en cas de trouble schizophrénique par rapport à la population générale alors qu'en l'absence d'abus de substance, il est de 2 chez les personnes souffrant de schizophrénie par rapport à la population générale.

Lorsque l'on prend comme population les auteurs d'homicide, les études retrouvent une augmentation de la prévalence de troubles schizophréniques par rapport à la population générale. En effet, la prévalence de la schizophrénie en population générale est de 1 % alors qu'elle est en moyenne de 10 % chez les auteurs d'homicide. La méta-analyse de Large et al. (2009) met en évidence une prévalence de 6,6 % d'auteurs d'homicide souffrant de schizophrénie [22].

Dans la méta-analyse de Fazel et al. (2009) [12], recensant 261 cas d'homicides commis par des personnes souffrant de schizophrénie ou autres psychoses contre 2 999 auteurs d'homicide ne présentant pas de troubles psychotiques, les auteurs calculent un OR à 19,5. D'autres études, se limitant aux sujets souffrant de schizophrénie, retrouvent, pour les hommes, un risque multiplié par 8 à 10 de commettre un homicide par rapport à un individu ne présentant pas de trouble mental sévère [8, 10]. Néanmoins, le risque de passage à l'acte homicide, s'il est augmenté en cas de trouble schizophrénique, l'est moins qu'en cas d'abus/dépendance à l'alcool (12 fois plus de risque pour les hommes et 52 fois plus chez les femmes par rapport à la population générale) et qu'en cas de trouble de la personnalité antisociale (entre 10 et 29 fois plus de risque pour les hommes par rapport à la population générale) [29].

Si ces études relèvent une augmentation du risque de violence hétéro-agressive chez les personnes souffrant de schizophrénie par rapport à la population générale, elles montrent également que ces dernières sont plus souvent les victimes d'actes de violence qu'elles n'en sont les auteurs. En effet, dans la revue de la littérature réalisée par Choe et al. (2008), la prévalence d'actes de violence hétéro-agressive commis par des personnes souffrant d'un trouble mental sévère et suivies en ambulatoire était de 2 à 13 % selon les études, mais 20 à 34 % d'entre elles avaient été victimes de violence [4].

Des facteurs de risque de violence chez les personnes souffrant de troubles schizophréniques

L'étude des actes de violence, que ce soit chez les personnes souffrant de troubles mentaux ou en population générale, a permis de mettre en évidence un certain nombre de facteurs qui jouent un rôle dans l'augmentation de la violence. Ce que révèle également cette étude, c'est qu'aucun de ces facteurs ne peut être pris isolément et que l'émergence d'un acte violent est plurifactorielle.

Parmi ces facteurs de risque de violence, certains sont communs aux sujets présentant des troubles mentaux et à la population générale et sont appelés facteurs « généraux » et d'autres sont spécifiques aux individus souffrant d'un trouble mental et sont nommés facteurs « spécifiques ».

Facteurs de risque généraux

Des facteurs sociodémographiques et historiques

Certains facteurs socio-économiques ont montré depuis longtemps leur participation à l'augmentation du risque de violence dans la population générale, comme *le sexe masculin, l'âge jeune* ou *le faible niveau socio-économique*.

Ces variables sont également retrouvées chez les personnes souffrant de schizophrénie.

L'absence de domicile, la précarité, le faible niveau socio-économique constituent des facteurs de risque de violence. Dans l'étude de Fazel et al. (2009), le bas niveau socio-économique augmente le risque par 1,21 chez les hommes et 1,74 chez les femmes par rapport à la population générale [11]. Lamb et al., dans leur étude sur les auteurs d'homicide souffrant de troubles mentaux, ont mis en évidence que 36 % d'entre eux n'avaient pas de domicile au moment du passage à l'acte [21].

L'âge jeune, avoir moins de 30 ans, serait également un facteur de risque de violence [35, 11, 5].

De même, les hommes sont plus fréquemment à l'origine d'actes de violence que les femmes, que ce soit dans la population générale ou chez les personnes souffrant d'un trouble mental grave. Néanmoins, la maladie mentale entraîne une augmentation importante du risque de violence chez les femmes, rendant moins important le rôle du genre dans le risque de violence [35]. Brennan et al. ont mis en évidence que le risque de condamnation pour violence hétéro-agressive était multiplié par 23 chez les femmes souffrant de schizophrénie et « uniquement » par 4,6 chez les hommes souffrant de schizophrénie par rapport à la population générale [3].

Parmi les antécédents qui ont montré leur implication dans le risque de violence future, les *antécédents de violence*, qu'elle ait été agie ou subie, sont à rechercher systématiquement, en raison de leur impact important.

Fazel et al. ont retrouvé, par exemple, que les antécédents de condamnation pour une infraction violente augmentaient par 3,54 le risque de violence chez les hommes et par 7,43 chez les femmes souffrant de schizophrénie par rapport à la population générale [11].

Elbogen et Johnson ont également retrouvé une augmentation du risque de violence en cas d'antécédents de violence de l'ordre de 2,99, mais ici, étaient concernés des sujets souffrant de troubles mentaux graves, sans distinction des pathologies [5].

Les antécédents de « troubles des conduites » dans l'enfance ou à l'adolescence augmenteraient le risque de violence chez les sujets souffrant de schizophrénie [37, 15]. Dans l'étude d'Hodgins, le risque de condamnation pour infraction avec violence hétéro-agressive serait multiplié par 2,6 chez les sujets souffrant de schizophrénie en cas d'antécédents de troubles des conduites [15].

L'abus/dépendance d'alcool et d'autres substances psycho-actives

L'abus d'alcool ou de substances psycho-actives joue un rôle majeur dans l'émergence de comportements de violence dans la population générale.

Les études réalisées en population de sujets souffrant de troubles mentaux graves montrent également que l'alcool est un facteur prépondérant dans l'augmentation du risque de violence.

Par exemple, dans une étude de suivi d'une cohorte de naissance, Rasanen et al. ont retrouvé que le risque de commettre une infraction avec violence était multiplié par 25 en cas de comorbidité schizophrénie et abus d'alcool par rapport à la population générale, mais que ce risque n'était plus multiplié que par 2 en l'absence de comorbidité d'alcool [27].

Déjà, Swanson et al., en 1990, avaient constaté une prévalence d'actes de violence envers autrui de 8,4 % chez les personnes souffrant de schizophrénie en absence de comorbidité addictive, mais de 30,3 % en cas de comorbidité d'alcool ou d'autres substances psycho-actives [35].

Fazel et al., dans une étude récente de suivi de cohorte, ont retrouvé une augmentation du risque de violence par 2,35 chez les hommes souffrant de schizophrénie par rapport à la population générale et par 4,52 chez les femmes en cas de comorbidité d'abus de substance [11]. De même, Elbogen et Johnson ont noté une augmentation du risque par 4,22 par rapport à la population générale en cas d'association entre un trouble schizophrénique et un abus/dépendance de substances psycho-actives [5].

Dans la méta-analyse réalisée par Fazel et al., le risque de violence est multiplié par un facteur 4 en cas d'association entre un trouble schizophrénique et un trouble d'abus de substance par rapport à un trouble schizophrénique seul [12].

Elbogen et Jonhson, dans une étude prospective récente, ont mis en évidence que l'abus de substance psycho-active jouait un rôle extrêmement important dans l'augmentation du risque de violence chez les sujets souffrant d'une maladie mentale sévère et qu'en l'absence de cette comorbidité, les individus souffrant d'un trouble mental grave n'avaient pas plus de risque de commettre des actes de violence que les personnes de la population générale. Néanmoins, cette étude ne distinguait pas les sujets souffrant de schizophrénie de ceux présentant des troubles de l'humeur [5].

L'alcool jouerait un rôle de désinhibiteur et est fréquemment retrouvé au moment du passage à l'acte violent. Dans l'étude de Joyal et al. (2004), 55 % des sujets schizophrènes ayant commis un acte homicide étaient alcoolisés au moment des faits [20] et dans l'étude d'Erb et al. (2001), la proportion était de 34,5 % [6].

Les facteurs de risque spécifiques

Les facteurs cliniques

• *Les symptômes psychotiques positifs :* la participation des idées délirantes dans les passages à l'acte violent des sujets souffrant de schizophrénie est variable selon les études, mais la forme paranoïde est la plus fréquente chez les patients qui ont été violents, avec plus de 50 % de forme paranoïde chez les auteurs d'homicide souffrant de trouble schizophrénique [8, 6, 30]. Les scores à la PANSS ou à la BPRS, qui mesurent l'intensité de la symptomatologie psychotique positive, sont supérieurs chez les sujets qui ont été violents, surtout dans la dimension d'hostilité, de suspicion ou de persécution, d'hallucinations ou de mégalomanie [36, 2]. Les thèmes délirants de persécution, avec syndrome d'influence et ordre de violence, favoriseraient les passages à l'acte violent, surtout lorsqu'un persécuteur est désigné [20, 6, 24].

• *L'existence de troubles neurologiques* : l'impulsivité et l'intolérance à la frustration sont majorées en cas de troubles neurologiques associés (dysfonctionnement, épilepsie) principalement lorsqu'ils touchent la région cérébrale frontale. La violence est alors impulsive, en lien avec une frustration ou une proximité trop importante, sans préméditation, et peut se répéter à de nombreuses reprises [20].

• *La comorbidité d'un trouble de la personnalité antisociale ou psychopathique* : la co-occurrence d'un trouble de la personnalité antisociale chez un individu souffrant d'un trouble schizophrénique serait associée à une augmentation du risque de violence.

Par exemple, Putkonen retrouve qu'environ 50 % des individus psychotiques ayant commis un passage à l'acte homicide avaient une co-occurrence d'un trouble de la personnalité antisociale et d'un trouble d'abus de substance et que seulement 25 % des auteurs d'homicide souffrant d'un trouble psychotique n'avaient pas d'autres comorbidités [26].

Joyal relève également cette caractéristique parmi la population de patients violents souffrant de schizophrénie. Ce triple diagnostic étant associé à une violence non planifiée et avec un risque élevé de récidive [20].

Chez les sujets souffrant de schizophrénie et ayant une comorbidité d'un trouble de la personnalité antisociale, les actes de délinquance ont souvent commencé avant le début de la maladie, avec une fréquence de comportements délinquants violents et non violents beaucoup plus importante que chez les individus présentant une schizophrénie sans trouble de la personnalité comorbide [15, 14].

L'absence d'adhésion aux soins et la mauvaise observance thérapeutique

Si le passage à l'acte violent peut être à l'origine de la prise en charge thérapeutique comme moment de reconnaissance d'un trouble schizophrénique, les études retrouvent une part importante d'individus souffrant de schizophrénie qui ne bénéficiaient d'aucun suivi psychiatrique au moment du passage à l'acte violent [24, 23].

Dans l'étude de Meehan et al. (2006), sur les 85 auteurs d'homicide souffrant de schizophrénie, 28 % n'avaient jamais eu de suivi psychiatrique et 21 % n'avaient plus de contact depuis au moins 1 an. Sur les 51 % qui avaient bénéficié d'un suivi dans l'année précédant le passage à l'acte, 40 % ne s'étaient pas présentés au dernier rendez-vous et 35 % n'étaient pas *compliant* au traitement [23].

La mauvaise observance du traitement entraîne un risque de rechute et majore le risque de comportement violent. Swartz et al. ont montré que les patients qui n'étaient pas adhérents à leur traitement présentaient une recrudescence de symptômes psychotiques associés fréquemment à des troubles d'abus de substance et que c'est à ces individus que l'on devait imputer l'augmentation du risque de violence chez les sujets souffrant de troubles mentaux [38]. Lamb et al. (2007) retrouvent 92 % de non-observance du traitement psychotrope

avant un passage à l'acte médico-légal chez des sujets souffrant de troubles mentaux. Alia-Klein et al., quant à eux, retrouvent une augmentation de la gravité du passage à l'acte violent chez les sujets souffrant d'un trouble psychotique et qui ont une non-observance de leur traitement médicamenteux [1].

La période suivant la sortie de l'hospitalisation constitue une période à risque, où se jouent l'observance et l'adhésion à la prise en charge. En effet, Steadman et al. ont mis en évidence que 60 % des actes de violence avaient lieu dans les vingt semaines suivant la sortie de l'hôpital, mais que la mise en place d'un suivi hebdomadaire, surtout dans cette période, en diminuait la fréquence [34].

Des facteurs contextuels

Le contexte est souvent mal pris en compte alors qu'il est important dans l'émergence de comportements violents. En effet, les sujets souffrant de troubles psychiatriques et notamment de schizophrénie sont sensibles aux modifications de leur environnement et peuvent être déstabilisés par un changement. Les facteurs de stress comme les ruptures affectives, les situations conflictuelles, un environnement violent, un licenciement majorent le risque de violence [36].

Elbogen et Johnson ont retrouvé que le divorce ou la séparation, dans l'année passée, ou la perte d'emploi pouvaient favoriser les comportements violents avec une augmentation du risque respectivement de 2,04 et de 1,57 [5] (Tableau 13-I).

Une prévention du risque de violence par la mise en place de soins réguliers

Les membres de la famille, principales victimes des violences

La violence commise par des sujets souffrant de schizophrénie est, dans la plupart des cas, dirigée contre des proches, des membres de la famille [24, 28].

Dans l'étude de Shaw et al., les victimes étaient inconnues de l'auteur de l'homicide dans uniquement 7 % des cas lorsque celui-ci était atteint d'une maladie mentale, contre 25 % quand il n'en présentait pas [33].

Dans la revue de la littérature réalisée par Nielssen et al., seulement 9 % des victimes d'homicide étaient inconnues de l'auteur lorsqu'il présentait un trouble schizophrénique ou une psychose non schizophrénique [25].

La famille est donc en première ligne face à la violence commise par un proche malade et il est important de pouvoir prendre en compte les signaux d'alerte qu'elle lance, lors des modifications de comportement de celui-ci.

Repérer les signes d'alerte permettant d'anticiper la violence de sujets souffrant de schizophrénie

Un certain nombre de signaux doit alerter les soignants sur le risque de décompensation et l'émergence d'un risque de violence. Il peut s'agir d'une rupture de suivi ou de passages répétés aux urgences pour des plaintes diverses, d'augmentations des consommations de substances psycho-actives, de verbalisations d'idées de persécution avec un persécuteur désigné et un scénario

Tableau 13-I. – Facteurs de risque de violence.

Facteurs de risque généraux	*Facteurs de risque spécifiques*
Facteurs socio-démographiques	*Facteurs cliniques*
Âge jeune Genre masculin Bas niveau socio-économique, précarité	Symptômes psychotiques positifs Troubles de la personnalité antisociale comorbide Troubles neurologiques
Facteurs historiques	*Facteurs liés aux soins*
Antécédents de violence agie ou subie	Mauvaise adhésion aux soins Mauvaise observance du traitement
Abus de substances	*Facteurs contextuels*
Abus/dépendance à l'alcool Abus/dépendance de toxiques	Rupture affective, rupture professionnelle Environnement violent

violent élaboré… Tous ces signes devront être pris en compte afin de pouvoir proposer une réponse adaptée à la personne en termes de prise en charge et de soins.

Évaluer le risque de violence lors de la prise en charge d'un patient et proposer une prise en charge centrée sur la diminution des facteurs de risque de violence

Lors de la prise en charge d'un patient souffrant d'un trouble mental dont un trouble schizophrénique, il convient d'évaluer le risque de violence par un interrogatoire et des examens complémentaires, si nécessaire.

Il est important d'interroger le patient sur les antécédents de violence, les antécédents de violence agie, leur nombre, le type de violence, les circonstances et la cible de la violence. Il faudra également s'informer sur les antécédents de victimisation.

Il est également nécessaire de rechercher les consommations de substances psycho-actives afin de pouvoir proposer une prise en charge, en complémentarité, si nécessaire, avec une équipe d'addictologie.

Lorsqu'il existe des idées délirantes à thème de persécution, il faudra rechercher l'existence d'un persécuteur désigné et s'il existe un scénario de passage à l'acte, comme cela est le cas dans les passages à l'acte suicidaire.

S'il existe des actes de violence répétés en institution, chez des individus souffrant de psychose déficitaire, il sera intéressant de réaliser des examens complémentaires comme un EEG ou un scanner cérébral qui peuvent révéler des signes d'atteintes frontales ou des signes d'épilepsie entraînant un déficit du contrôle pulsionnel.

Enfin, il ne faut pas ignorer l'existence d'un trouble de la personnalité antisociale comorbide, car sa présence modifie l'impact du traitement psychotrope sur le risque de violence.

En effet, selon la typologie définie par Joyal et al. [20], la prise en charge sera différente si la violence est en lien avec des idées délirantes de persécution, si elle est secondaire à un déficit de contrôle pulsionnel ou si elle est en lien avec un trouble de la personnalité antisociale.

Dans le premier cas, le traitement associera un traitement antipsychotique à une psychothérapie et à un travail sur l'observance thérapeutique. Dans le cas d'atteintes neurologiques, on privilégiera les traitements antiépileptiques qui ont également une action anti-impulsive. Enfin, en cas de comorbidité d'un trouble de la personnalité antisociale, les antipsychotiques ont une action limitée sur la diminution des comportements violents. Ici, un accompagnement en psycho-éducation et la prévention de consommation de substances psycho-actives seront importants.

Mais pour tous ces patients, il semble également essentiel de pouvoir proposer une prise en charge thérapeutique régulière et fréquente, surtout dans les premiers mois suivant la sortie de l'hôpital, par une équipe les connaissant et ayant des relations fréquentes avec les différents intervenants et avec leur famille afin d'anticiper les ruptures, qui sont à risque de violence chez ces sujets fragiles, risque de violence qui reste surtout auto-agressive.

Soins sous contrainte des malades mentaux depuis la loi du 5 juillet 2011[1]

La loi du 5 juillet 2011 vient réformer la loi du 27 juin 1990 sur l'hospitalisation sous contrainte des malades mentaux. Les soins libres (en hospitalisation ou en ambulatoire) demeurent la règle mais trois modalités de soins sous contrainte sont prévues par la loi :

– les soins psychiatriques à la demande d'un tiers (ex-HDT) ;

– les soins psychiatriques sur décision du représentant de l'État (ex-HO) ;

– les soins ambulatoires sous contrainte précisés dans un programme de soins.

Nouvelles mesures pour les soins sous contrainte introduites par la loi du 5 juillet 2011

La loi du 5 juillet 2011 introduit plusieurs mesures nouvelles pour les soins sous contrainte en psychiatrie :

• *Un contrôle du juge des libertés et de la détention au 15e jour et tous les six mois :* conformément aux préconisations du conseil constitutionnel, la loi introduit un contrôle systématique par le juge des libertés et de la détention (JLD). Le juge des libertés et de la détention se prononce sur la mesure de soins sous

1. Loi du 5 juillet 2011 « relative au droit et à la protection des personnes faisant l'objet de soins psychiatriques et aux modalités de leur prise en charge » : modalités d'application sur le site du ministère de la Santé : http://www.sante.gouv.fr/reforme-de-la-loi-relative-aux-soins-psychiatriques,9050.html. Consulté le 19 juillet 2011.

contrainte, quelle qu'en soit la modalité (ex-HDT ou ex-HO) au plus tard au bout de 15 jours d'hospitalisation complète continue, puis tous les 6 mois pour un patient qui est l'objet d'une hospitalisation complète continue. Le JLD reçoit le patient à une audience qui peut se dérouler soit au tribunal de grande instance, soit dans une pièce spécialement aménagée à l'hôpital spécialisé, soit en vidéo-conférence. La loi précise qu'il s'agit d'une audience publique, mais que le juge peut se prononcer en chambre du conseil, à huis clos, s'il existe une atteinte à l'intimité. Le juge valide ou invalide la mesure en cours, sans pouvoir la modifier lui-même. S'il décide de lever l'hospitalisation complète en cours, il peut décider que cette levée ne prenne effet qu'à l'issue d'un délai de 24 heures maximum, délai donné à l'équipe médicale qui peut éventuellement mettre en place un programme de soins ambulatoires sous contrainte.

• *Une période initiale de soins et d'observation de 72 heures* : la loi du 5 juillet 2011 introduit une période initiale de soins et d'observation de 72 heures qui a comme objectif de mieux évaluer la pathologie psychiatrique du patient, de faire un examen médical ayant pour but d'éliminer les étiologies organiques possibles de sa pathologie et de tout faire pour l'inciter à accepter des soins libres. Cette période d'observation et de soins en hospitalisation complète peut se faire dans un service de l'hôpital général, aux urgences par exemple, sur une période maximum de 48 heures avant un transfert sur l'hôpital spécialisé.

• *Les soins pour « péril imminent » sans tiers* : quand il est impossible de recueillir une demande de tiers et quand il existe un « péril imminent », le directeur peut prononcer une admission pour autant que tout ait été fait pour rechercher un tiers.

• *Une possibilité de soins ambulatoires sous contrainte :* la loi introduit une possibilité de soins ambulatoires sous contrainte qui fait que les soins à la demande d'un tiers, ou les soins à la demande de l'autorité administrative peuvent être pris en charge hors hospitalisation complète. Dans ce cas ce n'est plus l'hospitalisation qui est imposée mais les soins dont les modalités sont déterminées par le programme de soins : hospitalisation à temps partiel, hôpital de jour, centre d'activité thérapeutique à temps partiel, consultations, visites à domicile, atelier thérapeutique… Le programme de soins établit le type de soins, le lieu des soins et la périodicité de ceux-ci.

• *Des dispositions spécifiques pour certains patients en soins à la demande de l'autorité administrative (ex-HO)* : ces dispositions concernent les patients dont la mesure de soins fait suite à une déclaration d'irresponsabilité pénale en application de l'article 122-1 alinéa 1 du code pénal ou ceux qui ont bénéficié d'une hospitalisation d'office en unité pour malades difficiles (UMD) de plus d'un an sur les dix dernières années. Pour ces patients, lorsque le psychiatre envisage la fin de l'hospitalisation complète (sortie sèche, ou un programme de soins ambulatoire sous contrainte), le directeur convoque un collège comportant le psychiatre du patient, un autre psychiatre de l'établissement et un membre de l'équipe de soins qui, de façon collégiale, rendent un avis ayant pour objectif d'éclairer le préfet.

• *Des dispositions nouvelles en cas de désaccord entre le psychiatre traitant et le préfet* : si le préfet n'est pas d'accord quand le psychiatre demande la fin de l'hospitalisation complète sur décision du représentant de l'État, le directeur demande immédiatement un deuxième avis de psychiatre qui doit être rendu sous 72 heures. Si ce deuxième avis est conforme au premier, le préfet doit suivre et prendre un arrêté de fin d'hospitalisation complète. Si le deuxième avis n'est pas conforme au premier, le directeur saisit immédiatement le juge des libertés et de la détention (JLD). Le préfet peut maintenir l'hospitalisation complète sauf si le JLD impose la sortie.

• *Le renforcement des droits des patients* : la loi met en place une meilleure information des patients sur leurs droits et les voies de recours. Elle impose le recueil des observations des patients sur les décisions les concernant. Les commissions départementales de l'hospitalisation psychiatrique (CDHP) deviennent les commissions départementales des soins psychiatriques (CDSP). Elles recentrent leur mission sur les situations les plus sensibles : soins en cas de péril imminent ou sans tiers et soins psychiatriques depuis plus d'un an. Les CDSP transmettent un rapport annuel au contrôleur général des lieux de privation de liberté.

• *Une réponse aux urgences contractualisée par les ARS* : les agences régionales de santé organisent sur chaque territoire de santé un dispositif de réponse aux urgences psychiatriques quel que soit le lieu de celles-ci. L'ARS organise les modalités de transport dans une coopération entre les établissements de santé, les Samu, les services de police et de gendarmerie, les transporteurs sanitaires et les groupements de psychiatres libéraux.

Les trois formes de soins sous contrainte de la loi du 5 juillet 2011

Trois modalités de soins sous contrainte sont prévues par la loi :

– les soins psychiatriques à la demande d'un tiers (ex-HDT) qui peuvent être en mode « normal », en mode « péril imminent » sans tiers ou en procédure d'urgence ;

– les soins psychiatriques sur décision du représentant de l'État ;

– les soins ambulatoires sous contrainte.

Soins psychiatriques, la demande d'un tiers (ex-HDT)

Procédure « normale » de soins psychiatriques à la demande d'un tiers (ex-HDT)

Cette procédure de soins sous contrainte est applicable devant la constatation de troubles mentaux nécessitant des soins et quand le patient ne peut pas consentir à ceux-ci. Cette procédure n'est applicable que si figure au dossier une demande manuscrite d'un tiers n'appartenant pas au personnel du centre hospitalier spécialisé qui va accueillir le patient. Six certificats médicaux sont exigés par la loi :

– deux certificats médicaux initiaux doivent être réalisés : l'un d'un médecin n'appartenant pas à l'établissement d'accueil, l'autre d'un médecin pouvant exercer dans l'établissement d'accueil ;

– un certificat de 24 heures doit être réalisé par un psychiatre différent de celui qui a rédigé l'un des certificats initiaux. Il est joint à ce certificat une attestation confirmant qu'un examen somatique a été réalisé ;

– un certificat de 72 heures peut être réalisé par le psychiatre qui a signé celui des 24 heures ;

– après le 5ᵉ jour et avant le 8ᵉ jour, avis conjoint de deux psychiatres confirmant le maintien de la mesure où la fin de l'hospitalisation sous contrainte. S'il y a maintien de la mesure d'hospitalisation sous contrainte, ce certificat est transmis au juge des libertés et de la détention pour planification d'une audience au 15ᵉ jour ;

– le JLD reçoit en audience au 15ᵉ jour. Il rend aussitôt son ordonnance qui valide ou invalide la mesure en cours ;

– un certificat mensuel doit être réalisé quand la mesure est maintenue ;

– un certificat est réalisé huit jours avant le 6ᵉ mois dans la perspective d'une audience du juge des libertés à la date anniversaire du 6ᵉ mois ;

– si le patient est maintenu dans la mesure sur plus d'un an, le JLD se prononce à cette date avec l'avis d'un collège nommé par le directeur de l'établissement de soins, comportant un psychiatre participant à la prise en charge, un psychiatre extérieur et un membre de l'équipe de soin.

Procédure de soins psychiatriques sans tiers en cas de péril imminent

La loi introduit une nouvelle procédure d'admission en soins psychiatriques sans tiers en cas de péril imminent. Cette procédure est applicable quand des troubles mentaux nécessitent des soins, quand il est impossible de recueillir le consentement du patient et en cas de péril imminent et si aucun tiers ne peut être sollicité. Le certificat initial ne peut être réalisé par un psychiatre de l'établissement. Les certificats des 24 heures et 72 heures doivent émaner de psychiatres distincts.

Procédure de soins psychiatriques à la demande d'un tiers en cas d'urgence

Dans ce cas un seul certificat initial est requis ; il peut émaner d'un médecin pouvant exercer dans l'établissement d'accueil et est joint à la demande manuscrite du tiers. Le certificat de 24 heures est impérativement rédigé par un psychiatre différent de celui qui a rédigé le certificat initial. Le certificat de 72 heures est rédigé par un psychiatre différent du 24 heures. Le reste de la procédure est identique avec audience du JLD au 15ᵉ jour puis au 6ᵉ mois.

Soins psychiatriques à la demande sur décision du représentant de l'État (ex-HO)

Soins psychiatriques sur décision du représentant de l'État (procédure « normale »)

Les préalables sont l'existence de troubles mentaux nécessitant des soins et un comportement compromettant la sûreté des personnes ou une atteinte à l'ordre public. Un certificat médical initial décrit les troubles. Un arrêté préfectoral motivé est à l'origine de la mesure.

Les certificats des 24 heures et 72 heures sont rédigés par le psychiatre assurant la prise en charge du patient. Entre le 5ᵉ et le 8ᵉ jour, un certificat confirme la mesure et

vue de l'audience du JLD au 15e jour. Par la suite les certificats sont mensuels et au bout de 3 mois. Au 6e mois, un certificat confirme la mesure avant audience du JLD.

Soins psychiatriques sur décision du maire en cas de danger immédiat

Dans ce cas la mesure est initiée par un arrêté du maire ordonnant les mesures provisoires de placement. Il est requis un certificat circonstancié d'un médecin. Les modalités ultérieures sont identiques à la procédure ci-dessus.

Soins ambulatoires sous contrainte

La loi du 5 juillet introduit une possibilité de soins ambulatoires sous contrainte après proposition par le psychiatre traitant d'un programme de soins comportant les modalités des soins (hôpital de jour, CATTP, consultations en CMP, VAD…), leur rythme et la modalité du traitement. Ce programme doit est être rédigé sans détails et surtout sans engagement non tenable par l'équipe d'accueil prenant la responsabilité de la prise en charge du patient.

Protection juridique du patient porteur de schizophrénie

La pathologie schizophrénique a souvent pour conséquence de gêner l'intégration sociale du patient, voire d'empêcher la compréhension de la réalité environnante. Qu'il s'agisse de discordance, de délire ou d'affaiblissement cognitif lié à la maladie, le patient se trouve dans une situation de vulnérabilité vis-à-vis de l'entourage. Le droit français a donc depuis longtemps mis en place les moyens de protéger ceux qui sont moins armés que les autres. Dans un pays de droit comme le nôtre, la vie sociale peut se décrire à travers les différents actes aussi bien quotidiens (disposition d'un logement, actes de santé, vie familiale…) qu'exceptionnels (testament, donation, recherche biomédicale…). Dans le court chapitre de cet ouvrage consacré à cet aspect, il n'est pas possible de décrire précisément un dispositif aussi complet et élaboré, mais on peut en tracer les grandes lignes : (1) sans oublier de citer les moyens aspécifiques permettant également une protection, (2) mais surtout de préciser le rôle que le médecin peut jouer pour favoriser ces mesures de protection (3).

Mesures prévues par la loi du 5 mars 2007

La loi 2007-308 du 5 mars 2007 est venue réformer la loi du 3 janvier 1968 qui avait déjà à son époque porté réforme de la protection de ceux que l'on appelait les incapables. Le dispositif actuel a voulu moderniser un texte qui n'avait pas toujours pris en compte l'évolution considérable du fonctionnement social depuis ces quarante dernières années. On sait que cette loi est applicable depuis le 1er janvier 2009. L'acteur principal est toujours le juge des tutelles, magistrat du tribunal d'instance, mais désormais ses décisions peuvent faire l'objet d'un appel, non plus comme auparavant devant le tribunal de grande instance mais devant la cour d'appel. Par ailleurs, un rôle important a été donné au procureur de la République, qui n'intervenait pratiquement pas auparavant. La loi écarte la tutelle aux prestations sociales au profit de deux nouvelles mesures à caractère social dont le financement est pris en charge par les conseils généraux. Elle s'est également penchée sur les actes à caractère personnel, ce qui n'était pas le cas de sa devancière, et elle a introduit la possibilité pour chaque personne majeure de désigner par avance celui qui la prendra en charge lorsqu'elle ne sera plus capable de pourvoir elle-même à ses intérêts.

Le choix d'une mesure de protection revêt un caractère important pour la prise en charge du patient schizophrène. Une mesure trop restrictive peut limiter l'autonomie et aboutir à une sorte de « suraliénation ». Une mesure insuffisamment protectrice ou le retard de mise en place d'une mesure peut conduire, à travers des décisions inappropriées, à placer le patient dans une situation sociale et financière particulièrement délicate. Il est donc important pour le praticien de connaître les différentes possibilités et d'être capable d'évaluer leur intérêt et leur impact sur le fonctionnement de son patient.

Mesures à caractère social

Elles sont prévues aux articles L 271-1 et suivants du code de l'action sociale et des familles et non pas dans le code civil. Elles n'ont aucun impact sur la capacité juridique du sujet. Elles ont pour but de soutenir,

d'aider et d'encadrer celui-ci dans sa vie sociale et financière lorsque l'on constate que la santé ou la sécurité du sujet est compromise en raison de son incapacité à gérer correctement ses prestations sociales. En effet, ne peuvent bénéficier de ces mesures que les personnes qui perçoivent des prestations sociales (allocation aux adultes handicapés, allocation pour le logement, RSA ou minimum vieillesse). Si les revenus du patient schizophrène sont d'une autre nature, ce type de mesure n'est pas possible.

La première mesure est un *accompagnement social personnalisé* (MASP). Elle suppose un contrat, signé entre l'individu et le département. C'est ce dernier qui est responsable de la mise en œuvre de ces mesures. Le financement est en principe à la charge de l'individu mais le département peut l'aider. Le contrat est conclu pour une durée de six mois renouvelable, sans que la durée totale puisse excéder quatre ans.

Une seconde mesure est une mesure d'*accompagnement judiciaire* (MAJ). Son fonctionnement est assez superposable à la précédente mais dans ce cas la mesure est imposée au sujet par une décision de justice, notamment lorsque l'attitude du patient met en échec la mesure précédente qui nécessitait sa collaboration.

Mandat de protection future

Il n'est pas certain qu'il soit particulièrement utilisé par le patient schizophrène. Il le sera en revanche par toute personne majeure qui se préoccupe de son avenir à long terme. Il s'agit en quelque sorte de prévoir la période durant laquelle on sera dans l'incapacité de prendre soi-même les décisions importantes. Les articles 477 et suivants du code civil précisent les conditions de sa mise en place. Cela peut se faire devant notaire ou par acte sous seing privé à la condition de suivre les dispositions d'un décret du conseil d'État n° 2007-1702 du 30 novembre 2007. Le choix du mandataire est totalement libre. C'est lui, lorsqu'il constate, éventuellement de nombreuses années plus tard, que le sujet n'est plus apte à se gouverner seul, qui demande au greffe du juge des tutelles la mise en œuvre du mandat en s'appuyant sur le certificat d'un médecin spécialiste inscrit sur la liste spéciale établie par le procureur de la République selon les dispositions de l'article 431 du code civil. Les effets de ce mandat sont différents selon ce qui aura été décidé. Il peut porter sur tout ou partie des actes à caractère patrimonial et sur tout ou partie des actes à caractère personnel. Le juge le contrôle, ce qui apporte une garantie largement suffisante.

Si peu de schizophrènes recourront à cette procédure, ils peuvent en faire l'objet par le biais de la décision de leur père et mère. En effet, le mandat de protection futur peut être décidé par ces derniers en faveur de l'enfant dont ils avaient la charge en permanence du fait de son absence d'autonomie. Ainsi, un patient, qui est toujours resté auprès de ses parents en raison de la profondeur de sa pathologie, pourra bénéficier d'un mandataire désigné par avance par le dernier vivant de ceux-ci qui ainsi, par-delà leur mort, pourront décider de la personne qui est la mieux apte à s'occuper de cet enfant particulièrement vulnérable.

Sauvegarde de justice

Cette mesure simple, qui avait été introduite par la loi du 3 janvier 1968, est maintenue. On sait qu'elle installe le principe d'une présomption d'incapacité à réaliser les actes juridiques chez un sujet, sans obligatoirement l'empêcher de les réaliser. Elle permet en fait que les actes soient plus facilement annulés lorsqu'ils étaient préjudiciables au sujet. La sauvegarde peut être mise en place par un magistrat mais également sur simple certificat d'un médecin. Il est important de souligner que ce certificat est *obligatoire pour les médecins de service public* lorsqu'ils constatent que l'état d'un patient hospitalisé le justifie. L'absence de ce certificat engagerait donc quasi automatiquement la responsabilité du praticien. Il convient de s'en souvenir.

La sauvegarde a désormais une durée maximale d'une année et peut être renouvelée une fois.

En principe, la personne majeure conserve donc l'intégralité de ses droits mais, dans le cadre d'une procédure d'ouverture d'une mesure plus durable (tutelle ou curatelle), le juge des tutelles peut désigner un mandataire judiciaire à qui il donnera la possibilité de réaliser un certain nombre d'actes. Désormais ce mandataire peut réaliser tout type d'acte, aussi bien des actes simples d'administration que des actes de disposition et même des actes à caractère personnel.

La mesure de sauvegarde est automatiquement levée au bout d'un an s'il n'y a pas de renouvellement ou sur décision du juge à tout moment ou encore lorsque se met en place une mesure plus durable.

Tutelle et curatelle

Il est légitime de traiter ensemble ces deux mesures car, à l'occasion de la demande, la procédure est identique et c'est seulement le juge qui, lorsqu'il se prononcera, décidera laquelle des deux mesures est la mieux adaptée à la déficience et à la vulnérabilité du sujet.

La procédure de mise en place est prévue aux articles 425 et suivants du code civil.

Il faut une altération des facultés mentales ou une altération des facultés physiques empêchant l'expression de la volonté. Il faut également une condition supplémentaire, l'impossibilité pour le sujet de pourvoir seul à ses intérêts.

La mise en œuvre est simple. Elle nécessite une requête formulée par une personne figurant sur une liste établie à l'article 430 du code civil :

– l'intéressé lui-même ;
– son conjoint ;
– le partenaire d'un pacs ou un concubin ;
– un parent ou allié ;
– une personne résidant avec le majeur et entretenant avec lui des liens étroits et stables ;
– le mandataire de protection future.

Ni une assistante sociale ni un médecin ne sont inscrits sur cette liste. Une demande qui émane de l'un d'eux doit donc être adressée au ministère public qui, après enquête, peut décider de saisir le juge des tutelles. Ce dernier n'a plus la possibilité de se saisir d'office.

À côté de cette requête doit figurer un certificat médical circonstancié établi par un médecin spécialiste prévu à la liste de l'article 431 du code civil. Le contenu de ce certificat est précisément défini par l'article 1219 du code de procédure civile (*voir* plus loin).

La durée de la mesure est désormais limitée à 5 ans mais elle est renouvelable. C'est seulement dans les cas où l'état du sujet n'est pas susceptible d'évoluer que le juge, après avis médical, peut décider de prononcer la mesure pour une durée indéfinie.

Le choix de la mesure se fait en fonction de l'état du patient. Une mesure de curatelle ne conduit qu'à un conseil ou une assistance pour le patient schizophrène tandis que la tutelle aboutit à une représentation totale. En d'autres termes, lorsqu'un patient est sous curatelle, il a toujours la possibilité de réaliser seul l'ensemble des actes d'administration et il a besoin de son curateur pour les actes de disposition. On sait néanmoins qu'au sein de la curatelle, des aménagements sont prévus dont une curatelle dite renforcée dont le fonctionnement est décrit à l'article 472 du code civil.

Actes à caractère personnel

Cet aspect avait très mal été pris en compte par la loi du 3 janvier 1968. Néanmoins la cour de cassation, à partir d'une décision du 18 avril 1989, avait montré que le rôle de l'organe de protection ne s'arrêtait pas aux aspects purement patrimoniaux de la vie du sujet et que ce dernier n'était pas laissé sans protection dans tout ce qui concerne sa vie personnelle. Désormais les articles 457-1 et suivants du code civil précisent comment est organisée cette protection.

La vie courante est loin de se résumer à des aspects purement financiers. Nombre de situations ont un caractère éminemment personnel. C'est bien entendu le cas du mariage ou du divorce mais également d'une donation ou d'un testament. C'est également le cas du choix de son lieu de vie et bien entendu des décisions concernant la santé. Le principe général retenu désormais par la loi est que tout sujet est apte à prendre des décisions en matière personnelle, sauf à démontrer qu'il ne peut plus le faire du fait de sa pathologie. Ainsi, un patient schizophrène peut-il reconnaître un enfant naturel ou exercer l'autorité parentale sur ses enfants. Si on veut l'en empêcher, il faut qu'un avis médical vienne démontrer l'incapacité du sujet dans ce domaine précis de son existence. Les articles précités du code civil indiquent alors quel est le raisonnement et quelles sont les démarches qui vont permettre d'aider le sujet à prendre sa décision ou éventuellement de se substituer à lui selon les circonstances. Il s'agit d'une procédure complexe qui ne peut pas être détaillée dans ce chapitre [14].

Pour ce qui concerne la santé, des textes spécifiques existent dans le code de la santé publique. Il en est ainsi pour la recherche biomédicale par exemple (article 1121-1 et suivants du CSP) mais également pour les soins courants. Ainsi, les articles L 1111-2 et L 1111-4 précisent les circonstances dans lesquelles doit être donnée l'information à un sujet sous tutelle et dans lesquelles peut être recueilli le consentement. Il n'existe pas de texte spécifique pour les sujets en curatelle ni en sauvegarde de justice. On se reporte donc aux dispositions prévues dans le code civil (article 459). Les praticiens doivent donc maintenant bien connaître cette partie précise de la loi qu'ils auront à appliquer malgré les difficultés que cela suppose.

Autres moyens de protection

Les dispositions classiques de la loi du 5 mars 2007 que nous venons de passer en revue cherchent à apporter une protection a priori du sujet vulnérable. Le droit français met cependant en place des protections a posteriori qui ont l'avantage de laisser à chacun l'entière liberté de ses actes mais l'inconvénient de n'être pas toujours faciles à mettre en œuvre, d'où la nécessité d'envisager les mesures, a priori, précitées.

Sans être exhaustif, nous retiendrons deux types de situations.

Possibilité d'annulation d'un acte juridique

Elle est prévue par le code civil et notamment par l'article 414-1 « pour faire un acte valable, il faut être sain d'esprit ». Cet article ouvre à toute personne la possibilité de faire annuler par le juge un acte dont elle se rend compte qu'il lui a causé un préjudice. Le délai pour agir est de 5 ans à partir de la signature de l'acte. Après le décès, les héritiers peuvent agir au nom de la personne. Pour que l'acte soit annulé (ou réduit en cas d'excès), il faut démontrer au juge que le sujet était incapable de consentir valablement au moment de sa rédaction. Les preuves peuvent être apportées par tout moyen et notamment par des témoignages, mais le plus souvent un certificat médical est la pièce la plus importante. La difficulté réside souvent dans le fait que l'examen du sujet a lieu de nombreux mois voire quelques années après la signature de l'acte.

Sanction des abus de faiblesse

Elle est prévue dans le code de la consommation (article L 122-8 et suivants) mais également dans le code pénal (article 223-15-2).

Ce dernier réprime les abus commis quel qu'en soit l'auteur (famille, amis, employés de maison, etc.). L'article du code de la consommation ne réprime que certaines circonstances précises, vente ou démarchage à domicile, transaction conclue dans l'urgence ou contrat émis à l'occasion de réunions ou d'excursions organisées par l'auteur de l'infraction.

Dans tous les cas, il faut démontrer la présence de l'état de faiblesse ou de vulnérabilité et sa connaissance par l'auteur de l'infraction. Il n'existe pas de définition de la vulnérabilité. Un médecin sollicité dans ce type de circonstance peut donc établir un certificat précis et circonstancié décrivant la pathologie. C'est le juge qui déterminera s'il s'agit d'une vulnérabilité au sens de la loi ou non.

Certificats du médecin

De manière aspécifique, le médecin peut être sollicité lorsqu'un acte a été préjudiciable à un sujet soit pour le faire annuler devant un tribunal civil, soit pour obtenir la condamnation de l'auteur d'une infraction devant un tribunal pénal. Il convient d'abord de rappeler que ce type de certificat n'est pas une dérogation particulière au secret professionnel et qu'il ne peut donc être remis qu'au sujet lui-même ou à son tuteur, lorsqu'il est déjà protégé par la loi, ou encore aux héritiers après son décès. Il ne doit contenir que des éléments de constatation et ne doit pas mettre les tiers en cause. Ce type de certificat doit être avant tout descriptif, insistant sur les éléments de vulnérabilité et sur la difficulté du sujet voire son impossibilité à émettre un consentement valide. Il faut donc être capable d'analyser les critères qui président à l'émission d'un consentement (écoute, mémoire, compréhension, absence de suggestibilité...) [16]. Si ce type de certificat n'est pas demandé très fréquemment au psychiatre, la rédaction d'un certificat pour mise en place d'une mesure de protection est beaucoup plus habituelle. Lorsqu'un psychiatre demande à être inscrit sur la liste établie par le procureur de la République, telle que le prévoit l'article 431 du code civil, il doit bien en connaître les caractéristiques. Elles sont précisées à l'article 1219 du code de procédure civile.

• Il faut d'abord décrire avec précision l'altération des facultés du majeur, en précisant s'il s'agit d'une altération des facultés mentales ou des facultés physiques. Dans ce dernier cas, il faut démontrer que cette altération empêche l'expression de la volonté.

• Il faut également renseigner le magistrat sur l'évolution prévisible de la pathologie. Ceci est nécessaire pour que le juge puisse décider de la durée de la mesure, qui n'est indéfinie que lorsque la pathologie n'est plus susceptible d'évoluer. En principe, cela n'est pas le cas pour une pathologie schizophrénique.

• Il convient ensuite d'aider le magistrat à choisir la mesure la mieux adaptée et donc de connaître les différentes possibilités d'aménagement, aussi bien d'une tutelle que d'une curatelle. Le magistrat veut également savoir s'il y a lieu d'envisager une protection pour les actes à caractère personnel ou si le sujet est capable de prendre des décisions de ce type. Il est utile de donner

des informations particulières pour ce qui concerne les décisions de santé ou encore le choix d'un logement.

Désormais le magistrat doit se prononcer systématiquement sur la conservation ou non du droit de vote pour un patient sous tutelle. Il convient donc de lui donner des éléments d'appréciation.

Sur un plan procédural, il faut également déterminer si le sujet peut être entendu par le magistrat, ce qui suppose que l'audition n'ait pas d'impact trop négatif sur l'évolution de la pathologie, mais également que le patient soit apte à exprimer une volonté. Il est important de ne pas empêcher un patient de s'exprimer et de comprendre symboliquement la décision en lui refusant ce contact avec le magistrat.

Enfin l'article 1219 précise que ce certificat est remis au requérant mais sous pli cacheté à l'attention du juge. Chacun doit s'en souvenir, ne serait-ce que pour éviter d'engager sa responsabilité.

Quadruple regard du médecin

Pour rédiger ce type de certificat, il faut s'appuyer sur les quatre dimensions qui doivent présider à la rédaction de ce document.

• *Regard clinique* : c'est la bonne connaissance des pathologies en cause et la capacité à comprendre l'impact qu'elles peuvent avoir sur la vie du sujet.

• *Regard juridique* : c'est la bonne connaissance de la loi du 5 mars 2007 et des différents moyens d'apporter une protection au sujet, en les adaptant à sa pathologie.

• *Regard social* : c'est la faculté de comprendre si l'entourage du sujet est un atout ou au contraire un obstacle à son épanouissement. Dans certains cas, l'entourage est suffisamment protecteur pour éviter une mesure, dans d'autres, il est délétère. On prendra également en compte les possibilités d'assistance liées au tissu social (aides à domicile, solidarité organisée dans les petites communes…).

• *Le regard psychologique* : c'est la capacité à comprendre quel sera l'impact de la mesure sur l'évolution du sujet. Dans certains cas, elle peut être aliénante car elle prive le patient de ses possibilités d'agir sur l'environnement, dans d'autres, elle est rassurante car elle permet à la personne de ne plus se préoccuper d'aspects financier et administratif qui la dépassent.

Pour conclure, il faut bien retenir que l'implication du psychiatre dans la protection juridique du schizophrène a un impact certain sur la qualité du soin.

EXPERTISES ET TROUBLES SCHIZOPHRÉNIQUES

À côté de l'expertise pénale à laquelle on pense systématiquement lorsqu'on évoque le schizophrène pour lequel peuvent souvent s'appliquer les dispositions de l'article 122-1 du code pénal, ce type de patient peut faire l'objet d'autres mesures d'évaluation demandées par une autorité judiciaire ou administrative.

L'une d'entre elles a déjà été développée puisqu'elle concerne les mesures de protection juridique dont peut fréquemment bénéficier un schizophrène compte tenu de l'altération importante de ses facultés mentales (*voir* plus haut).

Le patient peut évidemment se trouver confronté à tout type d'expertise comme chaque citoyen, selon les situations qu'il traverse et/ou les comportements qu'il donne à voir sur un plan social [17].

Nous insisterons seulement sur les expertises dans lesquelles le schizophrène peut le plus souvent être impliqué. La procédure, la conduite et la rédaction des expertises peuvent notablement différer selon le type de demandes [18, 19].

Expertises psychiatriques pénales

Les expertises psychiatriques pénales ont un rôle fondamental dans l'équilibre entre santé et justice et donc entre hôpital et prison. Elles ont comme objet principal de reconnaître le malade pour lui donner les soins mais également, de plus en plus fréquemment dans notre société actuelle, d'évaluer sa dangerosité. Une audition publique a été réalisée sur l'expertise psychiatrique pénale en 2007 par la Fédération française de psychiatrie conformément au protocole de la Haute autorité de Santé [31]. Les expertises psychiatriques pénales sont réalisées conformément aux articles 156 et suivants du code de procédure pénale qui établissent qu'elles peuvent être ordonnées par toute juridiction d'instruction ou de jugement. Une expertise pénale peut également être ordonnée par le tribunal correctionnel ou le tribunal de police conformément aux articles 434 et 536 du code de procédure pénale. De plus en plus sollicitées, les expertises psychiatriques post-sentencielles relatives aux aménagements de peines et aux mesures de sûreté sont réalisées conformément à l'article 712-16 du code

de procédure pénale. Les réquisitions à des médecins qualifiés (urgentiste ou psychiatre de garde…) ne sont pas considérées comme des expertises pénales au sens strict du terme : elles ont pour objet de déterminer si l'intéressé présente une pathologie psychiatrique, si celle-ci nécessite des soins et selon quelles modalités. Des réquisitions sont également sollicitées pour établir la compatibilité de l'état mental avec une garde à vue. Les juridictions nomment en général un seul expert, la dualité d'expert étant exceptionnelle surtout dans le cas de sur- ou contre-expertises dans des affaires criminelles graves. Le code de procédure pénale, dans son article 729, prévoit que l'expertise psychiatrique de prélibération est confiée à deux experts s'il s'agit d'un crime pour lequel le suivi sociojudiciaire est encouru. Dans le cas où il s'agit d'une personne condamnée à une peine incompressible, le code de procédure pénale prévoit, dans son article 720-4, un collège de trois experts agréés près la Cour de cassation. Pour la surveillance de sûreté et la rétention de sûreté, l'expertise est confiée à deux experts conformément à l'article 706-53-14 alinéa 2.

Deux types d'expertises psychiatriques pénales peuvent être demandés par les juridictions :

– l'expertise psychiatrique présentencielle, dite de responsabilité ;

– l'expertise de prélibération conditionnelle, dite de dangerosité.

L'*expertise psychiatrique présentencielle* a pour objet essentiel de repérer les pathologies psychiatriques éventuelles et de déterminer si celles-ci peuvent être mises en rapport avec le passage à l'acte criminel. L'expert doit déterminer si l'intéressé était atteint d'un trouble mental ayant aboli son discernement au sens de l'article 122-1 alinéa 1 du code pénal ou altéré son discernement au sens de l'article 122-1 alinéa 2 du code pénal. L'irresponsabilité pénale de l'article 122-1 alinéa 1 du code pénal n'est acquise que quand il existe, au moment des faits, une abolition du discernement en rapport avec une pathologie psychiatrique reconnue. Pour la plupart des experts, il s'agit le plus souvent de psychoses chroniques parmi lesquelles la schizophrénie est très représentée, mais également de bouffées délirantes, de troubles thymiques en phase aiguë ou de confusion mentale. L'expert doit précisément relever les éléments cliniques de la maladie qui ont pu contribuer à abolir le discernement au moment des faits : injonction hallucinatoire, automatisme mental, idées délirantes de persécution avec agression du persécuteur ; il s'agit à chaque fois de rapporter l'analyse sémiologique de la pathologie au passage à l'acte criminel. Si les différents collèges d'experts retiennent une abolition du discernement, le sujet fera éventuellement l'objet d'une déclaration d'irresponsabilité pénale par la chambre de l'instruction après un débat contradictoire avec éventuellement, à l'issue, une hospitalisation d'office prononcée en application de l'article L 3213-7 du code de la santé. Les déclarations d'irresponsabilité pénale en application de l'article 122-1 alinéa 1 du code pénal représentent un nombre limité d'affaires criminelles estimées entre 200 et 400 par an, soit aux alentours de 0,40 % des affaires jugées [31]. Cette constatation est considérée comme l'une des causes de l'accumulation de détenus présentant des troubles schizophréniques en détention. Quand l'expert propose une altération du discernement conformément à l'article 122-1 alinéa 2 du code pénal, le sujet est condamné sans minoration ni adaptation de peine.

Depuis la loi sur la récidive et les peines plancher du 10 août 2007 et la loi sur la rétention de sûreté du 25 février 2008, le législateur a multiplié les situations dans lesquelles sont obligatoires des *expertises psychiatriques post-sentencielles d'évaluation de la dangerosité* conformément à l'article 712-16 du code de procédure pénale. Il s'agit pour l'expert, à la demande du juge de l'application des peines, d'entendre le détenu, de prendre connaissance de tous les documents utiles contenus dans son dossier pénitentiaire et notamment des précédentes expertises psychiatriques, de décrire si le condamné est atteint d'une pathologie psychiatrique, de déterminer la persistance ou l'aggravation des troubles mentaux constatés initialement ou l'apparition de nouveaux troubles, de rechercher si l'intéressé a pris conscience de la gravité des faits qu'il a commis, de préciser l'attitude du condamné à l'égard de la victime et de dire si un suivi psychiatrique ou médicopsychologique est actuellement utile en détention et lui sera nécessaire après sa libération. L'expert doit également indiquer si le condamné est susceptible de faire l'objet d'un traitement. Cette expertise est obligatoire pour toutes les mesures d'individualisation de la peine. Dans le cadre des réductions de peine, des permissions de sortir, du placement à l'extérieur ou de la semiliberté, une expertise psychiatrique est également obligatoire et conformément à l'article D49-24 du code de procédure pénale, l'expert doit dans son rapport se prononcer sur la dangerosité de la personne et des

risques de récidive ou de commission d'une nouvelle infraction puis indiquer si la personne est susceptible de faire l'objet d'un traitement dans le cas où le suivi sociojudiciaire est encouru pour l'infraction commise. Dans le cas où le sujet présente des troubles schizophréniques, cette expertise est l'occasion de préciser l'articulation des soins entre l'équipe psychiatrique intervenant en milieu pénitentiaire et le secteur de psychiatrie qui assurera sa prise en charge à la levée d'écrou.

Expertises prévues par la loi relative aux droits et à la protection des personnes faisant l'objet de soins psychiatriques et aux modalités de leur prise en charge votée en juin 2011

Avant la réforme de la loi du 27 juin 1990, plusieurs situations pouvaient justifier qu'un expert soit désigné pour examiner un patient schizophrène. Il s'agit en général de déterminer si l'hospitalisation du patient reste ou non justifiée. Le demandeur pouvait déjà être soit le préfet, soit le juge des libertés et de la détention (JLD).

Nous traitons de la loi du 5 juillet 2011 dans la partie Soins sous contrainte des malades mentaux depuis la loi du 5 juillet 2011 (*voir* plus haut). Désormais les situations qui peuvent justifier des expertises de ce type sont plus nombreuses. Il convient de retenir que la plupart du temps les délais dans lesquels est enfermée l'expertise sont très courts, en général 14 jours au plus, et que les questions abordent bien sûr la nécessité de maintenir les soins en milieu hospitalier mais également des risques que la sortie du patient peut faire courir à lui-même ou au tiers.

Dans le projet de loi voté par l'Assemblée nationale en deuxième lecture le 31 mai 2011, l'hospitalisation complète d'un patient ne peut se poursuive sans que le juge des libertés et de la détention n'ait statué sur cette mesure avant l'expiration d'un délai de 15 jours à compter de l'admission et avant l'expiration d'un délai de 6 mois suivant toute décision judiciaire. Le juge des libertés et de la détention dans le ressort duquel se situe l'établissement d'accueil peut être saisi à tout moment aux fins d'ordonner, à bref délai, la mainlevée immédiate d'une mesure de soins psychiatriques. La saisine du JLD peut être formée par la personne faisant l'objet de soins, les titulaires de l'autorité parentale ou le tuteur, la personne chargée de la protection, le conjoint, le concubin, la personne avec laquelle elle est liée par un pacte civil de solidarité, la personne qui a formulé la demande de soins, un parent ou une personne susceptible d'agir dans l'intérêt de la personne faisant l'objet de soins et le procureur de la République. Le JLD peut également se saisir d'office à tout moment. Dans le cas où la personne faisant l'objet de soins psychiatriques a bénéficié d'une déclaration d'irresponsabilité pénale en application de l'article 122-1 alinéa 1 du code pénal ou quand la personne a fait l'objet de soins psychiatriques en unités pour malades difficiles, le JLD s'appuie sur l'avis d'un collège composé d'un psychiatre participant à la prise en charge du patient, d'un psychiatre ne participant pas à la prise en charge du patient et d'un représentant de l'équipe pluridisciplinaire participant à la prise en charge du patient. Le JLD ne peut décider de la mainlevée de la mesure qu'après avoir recueilli deux expertises établies par les psychiatres inscrits sur les listes de la cour d'appel.

Expertises en responsabilité

Le schizophrène peut également être victime de dommages durant son hospitalisation. Selon les cas et selon le lieu de l'hospitalisation, ce peut être le tribunal civil qui est compétent (clinique) ou le tribunal administratif (service public hospitalier) ou encore les commissions régionales de conciliation et d'indemnisation (CRCI) que tout patient est en droit de saisir quel que soit son lieu de soins s'il estime avoir subi un dommage. La procédure d'expertise peut être différente selon l'organisme demandeur [17]. Dans ce cas, les questions posées à l'expert portent sur la responsabilité éventuelle des soignants et des établissements, sur l'adaptation des soins aux données acquises de la science, ainsi que sur la qualité de l'organisation des services et du respect de la réglementation. Une place à part doit être faite aux dommages survenus dans les chambres d'isolement. Ils sont relativement fréquents. Il en est de même des dommages consécutifs à des gestes suicidaires pour lesquels la jurisprudence est assez fournie. Dans toutes ces situations, le rôle du médecin expert est fondamental dans la procédure.

Schizophrénie et permis de conduire

La conduite d'un véhicule automobile est un des aspects importants de la possibilité d'intégration sociale ou de maintien d'une activité professionnelle. Ce sont actuellement les dispositions de l'arrêté du 31 août 2010 modifiant l'arrêté du 21 décembre 2005 qui fixent la liste des affections médicales incompatibles avec l'obtention ou le maintien du permis de conduire ou pouvant donner lieu à la délivrance de permis de conduire de durée de validité limitée. Pour ce qui concerne la psychiatrie, il n'y a pas d'incompatibilité absolue mais de nombreuses incompatibilités relatives. Il en est ainsi pour la consommation régulière de psychotropes ou l'abus de substances mais également pour la psychose. L'expert, qui est agréé par la préfecture, peut être sollicité par les deux médecins généralistes qui forment la commission médicale du permis de conduire. Ce type d'expertise, assez simple dans sa procédure et dans sa rédaction, est complexe pour ce qui est de la décision en raison notamment des conséquences majeures qu'elle peut avoir. Accepter de laisser conduire un sujet présentant de graves troubles du discernement, de l'attention ou de la concentration ou perturbé par un traitement psychotrope trop sédatif est évidemment dangereux. Refuser la possibilité d'avoir un véhicule automobile à un patient schizophrène peut contribuer à son aliénation, à un ostracisme social et à d'importantes difficultés d'autonomisation.

Expertises pour congé de longue maladie ou de longue durée

Le psychiatre qui accepte d'être agréé par l'administration peut avoir à donner des avis à l'occasion de l'entrée dans la fonction publique mais également et surtout lors d'arrêts maladie durant plus de trois mois. La pathologie schizophrénique fait partie des troubles qui peuvent justifier des congés de longue durée permettant des arrêts pouvant aller jusqu'à cinq années. En ce cas, l'expert se prononce sur la justification d'un arrêt de travail en fonction de la pathologie du sujet et de son profil de poste. Il a également à donner des avis dans l'éventualité d'une reprise de travail, soit à temps plein, soit en temps partiel thérapeutique pour des durées de trois mois qui peuvent être renouvelées jusqu'à une année complète pour l'ensemble de la carrière du patient.

Expertises demandées par le juge des enfants

Les missions du juge des enfants sont multiples et étendues. Parmi elles figure la protection de l'enfance en danger. Il n'est pas rare dans ce cadre que le magistrat ait besoin d'un avis sur la capacité d'un parent à prendre en charge ses enfants, soit de manière séquentielle pendant de courtes durées s'ils sont placés en institution, soit de manière régulière à leur domicile. Dans ce cadre, il peut avoir besoin d'un avis expertal sur un patient schizophrène. Il s'agit de missions procéduralement simples. Les techniques d'expertises sont assez proches de celles qui sont utilisées dans les expertises pénales. Les modalités de rédaction sont du même ordre. La question est de savoir si la pathologie psychotique d'un parent peut avoir une incidence sur sa capacité éducative vis-à-vis d'un ou plusieurs enfants. Il convient à ce propos de se souvenir que la pathologie psychotique n'aboutit pas toujours à une incapacité à exercer correctement son autorité parentale. On sait à ce propos qu'un placement sous une mesure de protection, y compris une tutelle, n'entraîne pas automatiquement la déchéance de l'autorité parentale. Le code civil prévoit que celle-ci est maintenue pour tout individu jusqu'à démonstration que son état ne lui permet pas de l'exercer correctement.

En définitive, le psychiatre peut être conduit à intervenir dans des processus d'évaluation expertaux pour des schizophrènes dans de nombreuses situations très diverses. Sauf exception, il n'y a pas de particularité spécifique à l'expertise d'un schizophrène. Il est en revanche impératif que le médecin expert n'intervienne que s'il maîtrise parfaitement les questions qui lui sont posées, non seulement sur un plan clinique mais également sur un plan juridique et procédural, faute de quoi il risque de donner des informations erronées et éventuellement d'engager sa responsabilité.

Expertises pour la sécurité sociale

L'expertise médicale en matière de sécurité sociale est importante pour le patient présentant une schizophrénie dans la mesure où elle lui permet d'obtenir des droits justifiés par sa pathologie : arrêt de travail, invalidité ou accidents de travail. Il s'agit d'une procédure d'expertise spécifique qu'il faut bien connaître et respecter dans la mesure où elle est très encadrée par les textes [32]. Deux

cas sont à prendre en compte : demande de confirmation d'une décision prise par le médecin-conseil ou différent d'ordre médical entre le patient ou son médecin traitant et le médecin-conseil. L'expertise est réalisée conformément à l'article L 141-1 du code de la sécurité sociale. Depuis 1959, l'expertise en matière de sécurité sociale a un caractère irréfragable si l'avis de l'expert est formulé de façon claire, précise et non ambiguë ; la loi du 23 janvier 1990 prévoit que le juge peut ordonner une nouvelle expertise et le décret du 19 mai 1992 indique que l'expert a un rôle d'arbitre.

La demande d'expertise est faite soit par le patient ou la victime d'un accident du travail, soit par la caisse primaire d'assurance-maladie, soit par le tribunal des affaires de sécurité sociale. La demande comprend l'objet de la contestation et identifie le praticien traitant. Le médecin-conseil désigne un expert que peut accepter le médecin traitant. Si le médecin traitant ne l'accepte pas, c'est le médecin inspecteur de la santé de l'ARS qui nomme l'expert. L'expert doit convoquer le patient dans un délai précisé et doit répondre de façon claire, précise et non ambiguë à une ou plusieurs questions très concises. L'expert se pose ainsi en arbitre. Dans la réponse, le secret médical doit être respecté et la conclusion ne doit pas comporter le diagnostic de la maladie, sauf si la question a été précisément posée. Les conclusions motivées de l'expert doivent être établies immédiatement, elles doivent être adressées dans les 48 heures en double exemplaire au médecin traitant et au médecin-conseil. Le rapport d'expertise complet doit être adressé dans un délai d'un mois au service médical de la caisse primaire d'assurance-maladie.

RÉFÉRENCES

1. ALIA-KLEIN N, O'ROURKE TM, GOLDSTEIN RZ, MALASPINA D. Insight into illness and adherence to psychotropic medications are separately associated with violence severity in a forensic sample. Aggress Behav, 2007, *33* : 86-96.
2. AMORE M, MENCHETTI M, TONTI C et al. Predictors of violent behavior among acute psychiatric patients : clinical study. Psychiatry Clin Neurosci, 2008, *62* : 247-55.
3. BRENNAN PA, MEDNICK SA, HODGINS S. Major mental disorders and criminal violence in a Danish birth cohort. Arch Gen Psychiatry, 2000, *57* : 494-500.
4. CHOE JY, TEPLIN LA, ABRAM KM. Perpetration of violence, violent victimization, and severe mental illness : balancing public health concerns. Psychiatr Serv, 2008, *59* : 153-64.
5. ELBOGEN EB, JOHNSON SC. The intricate link between violence and mental disorder : results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. Arch Gen Psychiatry, 2009, *66* : 152-61.
6. ERB M, HODGINS S, FREESE R et al. Homicide and schizophrenia : maybe treatment does have a preventive effect. Crim Behav Ment Health, 2001, *11* : 6-26.
7. ERIKSSON A, ROMELSJO A, STENBACKA M, TENGSTROM A. Early risk factors for criminal offending in schizophrenia : a 35-year longitudinal cohort study. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol, 2010, *46* : 925-932.
8. ERONEN M, TIIHONEN J, HAKOLA P. Schizophrenia and homicidal behavior. Schizophr Bull, 1996, *22* : 83-9.
9. FAZEL S, GRANN M. The population impact of severe mental illness on violent crime. Am J Psychiatry, 2006, *163* : 1397-403.
10. FAZEL S, GRANN M. Psychiatric morbidity among homicide offenders : a Swedish population study. Am J Psychiatry, 2004, *161* : 2129-31.
11. FAZEL S, GRANN M, CARLSTROM E et al. Risk factors for violent crime in Schizophrenia : a national cohort study of 13,806 patients. J Clin Psychiatry, 2009, *70* : 362-9.
12. FAZEL S, GULATI G, LINSELL L et al. Schizophrenia and violence : systematic review and meta-analysis. PLoS Med, 2009, *6* : e1000120.
13. FOSSIER Th. Droit de la famille. 2007, *5* : 15-20.
14. HODGINS S, HISCOKE UL, FREESE R. The antecedents of aggressive behavior among men with schizophrenia : a prospective investigation of patients in community treatment. Behav Sci Law, 2003, *21* : 523-46.
15. HODGINS S, TIIHONEN J, ROSS D. The consequences of Conduct Disorder for males who develop schizophrenia : associations with criminality, aggressive behavior, substance use, and psychiatric services. Schizophr Res, 2005, *78* : 323-35.
16. JONAS C, LEGAY E La sémiologie du consentement. Étude 37-901-A-70 à paraître dans l'Encyclopédie médico-chirurgicale (em-consulte.com), Elsevier-Masson.
17. JONAS C, SENON JL. Manuel de psychiatrie. Paris, Masson, 2007, sous la direction de J.D. Guelfi et F. Rouillon : chapitre 27.3, 651-656.
18. JONAS C. Quelques notions indispensables pour l'expertise. Ann Med Psychol, 2006, *165* : 13-17.
19. JONAS C. La rédaction des expertises. Paris, EISAI éditeur, 2011.
20. JOYAL CC, PUTKONEN A, PAAVOLA P, TIIHONEN J. Characteristics and circumstances of homicidal acts committed by offenders with schizophrenia. Psychol Med, 2004, *34* : 433-42.
21. LAMB HR, WEINBERGER LE, MARSH JS, GROSS BH. Treatment prospects for persons with severe mental illness in an urban county jail. Psychiatr Serv, 2007, *58* : 782-6.
22. LARGE M, SMITH G, NIELSSEN O. The relationship between the rate of homicide by those with schizophrenia and the overall homicide rate : a systematic review and meta-analysis. Schizophr Res, 2009, *112* : 123-9.

23. MEEHAN J, FLYNN S, HUNT IM et al. Perpetrators of homicide with schizophrenia : a national clinical survey in England and Wales. Psychiatr Serv, 2006, *57* : 1648-51.
24. MILLAUD F. Homicide in the psychotic patient : a study of 24 cases with reference to prediction of short-term outcome. Can J Psychiatry, 1989, *34* : 340-6.
25. NIELSSEN O, BOURGET D, LAAJASALO T et al. Homicide of strangers by people with a psychotic illness. Schizophr Bull, 2011, *37* : 572-579.
26. PUTKONEN A, KOTILAINEN I, JOYAL CC, TIIHONEN J. Comorbid personality disorders and substance use disorders of mentally ill homicide offenders : a structured clinical study on dual and triple diagnoses. Schizophr Bull, 2004, *30* : 59-72.
27. RASANEN P, TIIHONEN J, ISOHANNI M et al. Schizophrenia, alcohol abuse, and violent behavior : a 26-year followup study of an unselected birth cohort. Schizophr Bull, 1998, *24* : 437-41.
28. RICHARD-DEVANTOY S, CHOCARD AS, BOUYER-RICHARD AI et al. Homicide and psychosis : criminological particularities of schizophrenics, paranoiacs and melancholic. A review of 27 expertises. Encephale, 2008, *34* : 322-9.
29. RICHARD-DEVANTOY S, OLIE JP, GOUREVITCH R. Risk of homicide and major mental disorders : a critical review. Encephale, 2009, *35* : 521-30.
30. SCHANDA H, KNECHT G, SCHREINZER D et al. Homicide and major mental disorders : a 25-year study. Acta Psychiatr Scand, 2004, *110* : 98-107.
31. SENON JL, PASCAL JC, ROSSINELLI G. Expertise psychiatrique pénale, audition publique des 25 et 26 janvier 2007. Paris, FFP, HAS John Libbey Eurotext, 2007.
32. SENON JL, MANZANERA C. Expertises pour la sécurité sociale : méthodologie et spécificités. Ann Med Psychol, 2007, *165* : 43-48.
33. SHAW J, HUNT IM, FLYNN S et al. Rates of mental disorder in people convicted of homicide. National clinical survey. Br J Psychiatry, 2006, *188* : 143-7.
34. STEADMAN HJ, MULVEY EP, MONAHAN J et al. Violence by people discharged from acute psychiatric inpatient facilities and by others in the same neighborhoods. Arch Gen Psychiatry, 1998, *55* : 393-401.
35. SWANSON JW, HOLZER CE 3RD, GANJU VK, JONO RT. Violence and psychiatric disorder in the community : evidence from the Epidemiologic Catchment Area surveys. Hosp Community Psychiatry, 1990, *41* : 761-70.
36. SWANSON JW, SWARTZ MS, VAN DORN RA et al. A national study of violent behavior in persons with schizophrenia. Arch Gen Psychiatry, 2006, *63* : 490-9.
37. SWANSON JW, VAN DORN RA, SWARTZ MS et al. Alternative pathways to violence in persons with schizophrenia : the role of childhood antisocial behavior problems. Law Hum Behav, 2008, *32* : 228-40.
38. SWARTZ MS, SWANSON JW, HIDAY VA et al. Violence and severe mental illness : the effects of substance abuse and nonadherence to medication. Am J Psychiatry, 1998 ; *155* : 226-31.
39. TIIHONEN J, ISOHANNI M, RASANEN P et al. Specific major mental disorders and criminality : a 26-year prospective study of the 1966 northern Finland birth cohort. Am J Psychiatry, 1997, *154* : 840-5.

14

Troubles cognitifs

....

M. Saoud, R. Bation et J. Daléry

Les fonctions cognitives recouvrent les capacités à traiter l'information, à acquérir des connaissances et à les utiliser. Les premières descriptions des troubles cognitifs dans la schizophrénie remontent à la fin du XIXe siècle lorsque Kraepelin et ses élèves rapportèrent la présence de désordres cognitifs primaires chez les patients schizophrènes. Après un relatif désintérêt des psychiatres du XXe siècle pour ces observations préliminaires, nous assistons depuis quelques décennies à un vif regain d'intérêt pour l'étude des troubles cognitifs dans la schizophrénie, notamment du fait du handicap fonctionnel qu'ils entraînent. Ces troubles cognitifs semblent précéder l'éclosion de la maladie, être présents tout au long de l'évolution, persister malgré l'amélioration des autres symptômes par une prise en charge adaptée bio-psycho-sociale. La sévérité du handicap fonctionnel semble davantage corrélée aux troubles cognitifs qu'aux symptômes positifs ou négatifs. Les troubles cognitifs se sont donc progressivement imposés comme une dimension essentielle de la schizophrénie et devraient à ce titre être plus largement évoqués dans la prochaine classification DSM-5 [2].

Les fonctions cognitives peuvent être explorées selon des axes de recherche différents. Une première approche consiste à rechercher des marqueurs cognitifs à valeur pronostique : comme aide au diagnostic de schizophrénie par exemple dans la situation clinique d'un premier épisode psychotique (marqueurs d'état) ; afin d'anticiper le risque évolutif chez des sujets à risque de développer une schizophrénie par exemple au stade prodromique (marqueurs de trait ou de vulnérabilité) ; enfin comme indice de pronostic fonctionnel à long terme une fois la maladie déclarée.

Une deuxième approche est celle de la psychologie cognitive. La psychologie cognitive a pour objet l'étude des processus de pensée en utilisant comme paradigme la théorie du traitement de l'information. Dans cette approche, le traitement de l'information est considéré comme un principe d'organisation ou une voie pour conceptualiser les complexités dynamiques qui caractérisent le comportement humain. De plus, il est postulé que ces processus sont sous-tendus par certaines structures cérébrales identifiables et localisables. Dans cette démarche, les indices cognitifs pourraient constituer une interface entre la clinique d'une part et le « neuroanatomobiologique » d'autre part.

Aspects historiques

Kraepelin fut le premier auteur à isoler la schizophrénie, qu'il avait nommée démence précoce (1898). Dans sa conception, la démence précoce était caractérisée par un désordre cognitif primaire et une évolution marquée par un déclin fonctionnel et intellectuel quasi inéluctable. Pour Kraepelin, ce désordre cognitif touchait plusieurs fonctions comme l'attention, la motivation, l'apprentissage ou la résolution des problèmes et il postulait que des anomalies neuro-anatomiques seraient dans l'avenir mises en évidence dans les régions qu'il pensait impliquées dans ces fonctions cognitives (le lobe temporal et les circuits fronto-sous-corticaux).

Bleuler, qui introduisit le terme de schizophrénie, considérait quant à lui qu'il existait dans la schizophrénie des symptômes primaires qui correspondaient directement au processus morbide et d'autres secondaires résultant de la réaction de l'esprit malade aux évènements externes et internes. Les symptômes primaires comprendraient principalement les troubles associatifs ou *Spaltung* qui porteraient à la fois sur les « données de l'expérience » et sur les « complexes affectifs ». En revanche, les fonctions cognitives dites de base telles la perception, l'orientation temporospatiale, la mémoire à long terme seraient pour Bleuler classiquement respectées dans la schizophrénie. Il soulevait déjà les difficultés d'évaluation des fonctions cognitives chez les patients schizophrènes en raison des troubles de la motivation, du négativisme ou des altérations du langage. Pour Bleuler, les troubles de l'« intelligence » observables dans la schizophrénie dériveraient des troubles associatifs conduisant à des résultats erronés, des barrages endiguant de nombreux cours de la pensée, d'altération des opérations logiques qui seraient remplacées par des associations déterminées par des affects s'opposant de façon souvent insurmontable à l'association d'idées correctives.

La première moitié du XXe siècle a principalement été le théâtre de discussion sur l'origine psychogénique ou biologique du trouble. Au cours des trente dernières années, des travaux scientifiques portant sur l'étude des déficits cognitifs chez les schizophrènes se sont multipliés certainement en lien avec la mise en évidence, largement documentée, de substrats neuronaux à la maladie.

Parallèlement à l'identification des troubles cognitifs dans la schizophrénie, plusieurs controverses se sont développées : le déficit cognitif est-il global ou spécifique de certaines fonctions ? Existent-ils certains déficits cognitifs présents chez tous les patients ? Ces déficits pourraient-ils être expliqués par la symptomatologie ou par une perte de motivation ? Ainsi, au cours des quinze dernières années, l'essor de l'étude des cognitions sociales est venu enrichir l'approche des troubles cognitifs et proposer des modèles théoriques reliant déficits cognitifs et symptomatologie clinique [17]. D'autre part, des recherches « appliquées » se sont également développées avec la volonté d'établir des outils standardisés pour l'évaluation des fonctions cognitives, de proposer l'inclusion des troubles cognitifs parmi les critères diagnostiques [33] et de développer des stratégies thérapeutiques, médicamenteuses ou non, ciblant ces troubles cognitifs.

GÉNÉRALITÉS

Nature des anomalies cognitives : déficit global ou spécifique

Si l'existence des déficits cognitifs chez les patients atteints de schizophrénie est unanimement admise, leur nature spécifique ou généralisée est encore au centre des débats. Il s'agit en particulier de savoir si ces déficits touchent des fonctions interdépendantes ou indépendantes. Ce débat ne concerne pas uniquement la schizophrénie. Il concerne également les interrelations entre les différentes fonctions cognitives chez le sujet sain. Malgré la grande variabilité interindividuelle des déficits cognitifs, certaines études utilisant des évaluations exhaustives ont permis d'identifier un profil cognitif assez spécifique de la schizophrénie [27] : les fonctions les plus perturbées étant généralement *l'attention, la vitesse de traitement, la mémoire épisodique (principalement en rappel libre) et les fonctions exécutives* (Figure 14-1). En revanche, les anciens apprentissages et les capacités visuelles et perceptives sont relativement préservés. Les méta-analyses de l'importante littérature sur le sujet retrouvent en moyenne des déficits d'un écart-type en deçà des scores moyens en population générale [15, 41, 29]. Ce profil cognitif ne peut être attribué ni à une région cérébrale particulière ni à une fonction cognitive spécifique. Ces altérations semblent présentes dès le premier épisode psychotique voire dès les prodromes et sont ensuite globalement stables dans le temps.

Les résultats des études portant sur les déficits cognitifs dans la schizophrénie sont cependant hétérogènes sur l'amplitude et le profil des déficits cognitifs constatés. Ces différences sont sans doute explicables par l'hétérogénéité des populations étudiées, des populations contrôles et des outils d'évaluations. Plusieurs auteurs ont tenté d'isoler des sous-groupes selon les profils cognitifs ; cependant ces analyses en « clusters » posent des problèmes méthodologiques par leur hétérogénéité et ne parviennent que difficilement à isoler des sous-groupes auxquels un profil clinique ou des anomalies structurales cérébrales pourraient être reliés.

Fréquence des déficits cognitifs

Soixante-quinze à quatre-vingt-cinq pour cent des patients atteints de schizophrénie présentent

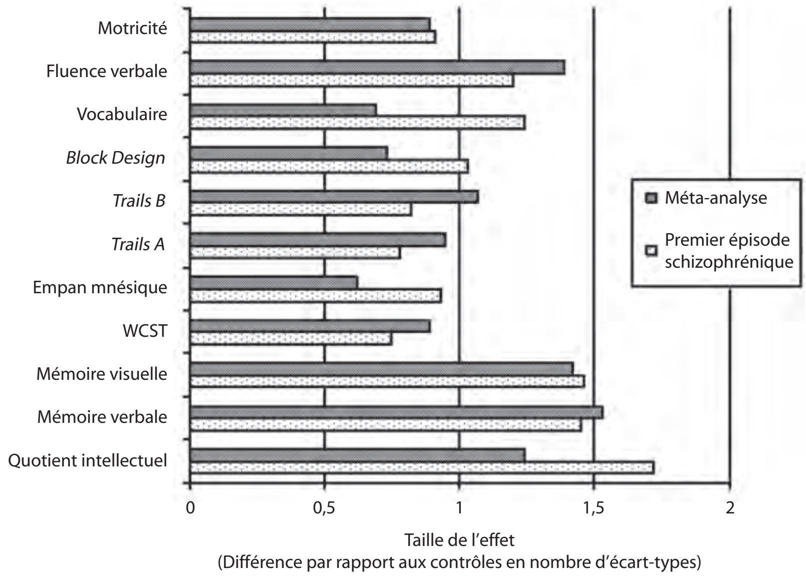


FIGURE 14-1. – Profil des déficits cognitifs dans la schizophrénie. (Adapté de Bilder et al. [2 bis] et de Heinrichs et Zakzanis [28].)

des performances inférieures aux normes définies en population générale [30]. Les troubles cognitifs sont donc les symptômes les plus fréquents de la pathologie avec le déficit d'*insight* ; la prévalence des symptômes négatifs et des hallucinations ou des idées délirantes n'étant que de 25 à 50 %. Le pourcentage de patients dont les fonctions cognitives ont été altérées par la maladie serait peut-être supérieur aux pourcentages rapportés ci-dessus. En effet, il a été suggéré que parmi les patients ayant des performances cognitives comprises dans les normes, certains auraient un niveau cognitif prémorbide élevé par rapport à leur niveau actuel. Ce groupe de patients présente en effet des indices indirects d'un fonctionnement prémorbide de meilleur niveau tels que le niveau d'éducation des parents ou de bonnes performances aux tâches de lecture. Heinrichs et al. [29] ont également pu montrer que les patients schizophrènes ayant de bonnes performances verbales (WAIS-III sous-échelle vocabulaire > 13) ne se distinguaient pas des témoins ayant les mêmes performances verbales sur l'ensemble de leurs fonctions cognitives ou sur le niveau éducatif. En revanche, l'âge de début de la maladie, la sévérité des symptômes positifs, négatifs ou généraux et le taux d'emploi n'étaient pas différents entre les patients schizophrènes de haut niveau verbal et les autres. On peut donc penser que cette sous-population ne correspond pas à une forme « atténuée » de la pathologie. L'étude de jumeaux monozygotes (près d'une cinquantaine) dont un présentait une schizophrénie a permis de montrer que les performances cognitives du jumeau atteint étaient presque systématiquement (67 à 89 %) inférieures à celles du jumeau sain.

Au total, on peut penser qu'une partie des patients ayant des performances cognitives comprises dans les normes sont en fait des patients ayant subi un déclin cognitif mais qui en raison d'une « réserve cognitive » importante parviennent à des performances correctes. Une publication récente de Wexler et al. [57] mettait en évidence des anomalies structurales différentes dans la sous-population des patients non atteints cognitivement (diminution de la matière grise dans plusieurs régions cérébrales) ; ce qui pourrait indiquer que les substrats neuronaux des symptômes cliniques et ceux des déficits cognitifs seraient différents et que les patients cognitivement non déficitaires pourraient présenter une forme de la pathologie différente et non pas une forme atténuée.

Facteurs associés aux troubles cognitifs

Symptômes positifs

Il est actuellement admis que les déficits cognitifs ne sont pas secondaires aux symptômes positifs. En effet, il n'y a pas de corrélations entre la sévérité de ces symptômes et le degré des déficits cognitifs. Les troubles cognitifs sont présents dès la phase prodromique avant même l'apparition de symptômes positifs. Par ailleurs, ces déficits cognitifs persistent de manière relativement stable, même après la rémission des symptômes positifs [27]. Enfin, il a été montré que plus de 90 % des patients schizophrènes, même ceux présentant une symptomatologie positive marquée, peuvent réaliser les tests cognitifs d'évaluation ; ceci permet de suggérer que cette absence de corrélation ne provient pas d'un biais de sélection ni d'un trouble de la motivation.

Symptômes négatifs

Les symptômes négatifs et les troubles cognitifs partagent, du moins en apparence, un certain nombre de caractéristiques. Leur mode évolutif est similaire, avec une apparition précoce dans la maladie avant l'apparition de symptômes positifs et une tendance à la stabilité au cours du temps qu'on oppose classiquement aux symptômes positifs qui fluctuent même sans recours aux traitements. La présence de troubles cognitifs ou de symptômes négatifs sévères précocement dans la maladie serait corrélée à une évolution péjorative. Par ailleurs, une corrélation d'une importance faible à modérée a été observée entre les troubles cognitifs et les symptômes négatifs [28, 56]. Cette corrélation a été mise en évidence à différents stades évolutifs de la maladie. Certaines études longitudinales ont cependant montré que malgré l'existence d'une corrélation initiale, les troubles cognitifs sont plus stables dans le temps et ne sont pas prédictifs de la sévérité des symptômes négatifs. Enfin, l'alogie et le retrait social seraient davantage corrélés aux troubles cognitifs que l'émoussement affectif.

Les facteurs expliquant cette relation restent très débattus. Il semble probable qu'il existe un recouvrement des deux construits mesurés du fait de la présence d'items mesurant des déficits cognitifs dans les échelles évaluant les symptômes négatifs : difficultés d'abstraction et pensées stéréotypées dans la *Positive and negative syndrome scale* (PANSS) ; troubles de l'attention dans la *Scale for assessment of negative syndrome* (SANS). L'exclusion de l'item « difficultés d'abstraction » de la sous-échelle négative de la PANSS fait ainsi émerger plus nettement la dimension négative.

L'existence de ces items « cognitifs » semble d'autant plus problématique que leur corrélation aux évaluations neuropsychologiques correspondantes est faible. Un recouvrement partiel des deux dimensions pourrait aussi s'expliquer par la présence d'items évaluant des variables fonctionnelles complexes (repli social, performances scolaires ou professionnelles) qui sont en fait probablement déterminées par plusieurs facteurs dont les symptômes négatifs, les troubles cognitifs mais également potentiellement des facteurs externes comme la désinsertion sociale. Dans ce sens, il n'existerait aucune corrélation entre la mesure directe de l'expression faciale et les performances neuropsychologiques, ce qui pourrait témoigner d'un non-recouvrement des deux construits lorsqu'ils sont évalués de façon adéquate.

Insight

La sévérité des troubles cognitifs et plus particulièrement des troubles dysexécutifs a été corrélée à l'absence d'*insight* de façon reproductible [36].

Dépression

Certains travaux retrouvent un effet de la dépression sur les fonctions cognitives entre autres sur les étapes d'encodage mnésique [8]. Cependant, la sévérité du déficit cognitif et de la dimension dépression/anxiété de la PANSS ne sont pas classiquement corrélées entre elles.

Trouble du sommeil et rythme circadien

Une corrélation entre les anomalies cognitives dans la schizophrénie et la rythmicité circadienne, l'amplitude des ondes delta en sommeil de phases 3-4, la durée du sommeil à ondes lentes, la diminution de la latence de sommeil paradoxal, la densité de sommeil paradoxal ont pu être mises en évidence, mais l'importance de ces facteurs reste à préciser.

Institutionnalisation

L'institutionnalisation prolongée des patients semblerait aggraver les déficits cognitifs puisqu'on observe l'absence d'effet d'apprentissage [26].

Déficit fonctionnel

Le dysfonctionnement social ou occupationnel (déficit fonctionnel), qui est un critère majeur de la schizophrénie dans le DSM, est fortement corrélé au déficit cognitif [19] ; cette association est plus forte que pour les symptômes négatifs [39].

Classiquement, le dysfonctionnement social ou occupationnel touche un ou plusieurs domaines majeurs du fonctionnement tels que le travail, les relations interpersonnelles ou les soins personnels. Chacun de ces domaines est corrélé préférentiellement à un domaine cognitif. Par exemple, le fonctionnement exécutif est un bon facteur prédictif du devenir professionnel et du fonctionnement au quotidien chez les patients atteints de schizophrénie. Cette relation n'est pas surprenante, puisque ces deux activités nécessitent, entre autres, de bonnes capacités de planification et d'adaptation classiquement dévolues aux fonctions exécutives. Les autres déficits cognitifs prédictifs d'une évolution fonctionnelle défavorable sont : la mémoire verbale, la mémoire de travail et l'attention soutenue [19]. Durant la période précédant le début de la maladie, le fonctionnement social, interpersonnel et autonome est appelé *adaptation prémorbide*. Plus l'adaptation prémorbide est altérée, plus les déficits cognitifs sont sévères, particulièrement l'attention et les fonctions exécutives.

Bowie et al. [6] ont modélisé les corrélations entre performances cognitives, symptomatologie, capacités fonctionnelles et handicap fonctionnel. Dans cette approche, on distingue, selon les définitions de l'OMS, le *handicap* (évalué dans la vie des patients) et le *déficit* (évaluation des performances du patient pour une tâche donnée). Les déficits attentionnels et en vitesse de traitement semblent corrélés aux niveaux des compétences sociales (évaluées par une interaction sociale simulée et enregistrée). Les compétences fonctionnelles (compréhension, organisation de ses activités, gestion financière, communication, moyen de transport) semblent elles aussi dépendantes des performances attentionnelles, de la vitesse de traitement et dans une moindre mesure de la mémoire verbale et des fonctions exécutives. Le handicap observé dans la vie des patients était corrélé différemment selon le domaine : le handicap professionnel serait déterminé par le déficit fonctionnel et par un rôle direct du déficit dans la vitesse de traitement de l'information ; le handicap dans les relations interpersonnelles dépendrait des compétences sociales et des fonctions exécutives ; le handicap dans la vie quotidienne (faire des achats, se déplacer, utiliser des moyens de communication) serait lié au déficit fonctionnel et directement au déficit dans la vitesse de traitement de l'information. Dans ce modèle, les symptômes négatifs influent sur le déficit en compétences sociales et auraient un rôle direct dans le handicap dans les relations interpersonnelles.

Il existerait une relation entre la sévérité des symptômes négatifs et le handicap professionnel et dans la vie quotidienne ainsi qu'entre la dépression et le handicap professionnel et dans les relations interpersonnelles. Les performances cognitives seraient principalement corrélées à la capacité à réaliser une action, tandis que les symptômes négatifs influenceraient également la probabilité de réaliser cette action (pourvoyeur de déficit et de handicap) (Figure 14-2).

Enfin, il faut noter que les patients présentant des troubles cognitifs prononcés bénéficient probablement moins des interventions psychosociales. Par ailleurs, Lysaker et al. ont montré qu'il existait une corrélation entre les difficultés que les patients peuvent avoir à raconter l'histoire de leur vie et les troubles cognitifs dysexécutifs (*Wisconsin card sorting test*) ; ce qui illustre l'importance du retentissement des troubles cognitifs et leur importance comme obstacle à l'efficacité des prises en charge psychothérapeutiques [40].

Qualité de vie

Il existerait une corrélation de taille d'effet faible à moyen ($d \leq 0{,}55$) entre le niveau de qualité de vie évaluée par des outils objectifs et les performances cognitives [52]. Cette association n'est pas retrouvée pour les évaluations subjectives de la qualité de vie.

Impact des médications et des consommations de toxiques sur les fonctions cognitives

Médications

Les *neuroleptiques* ont souvent été incriminés dans l'apparition des troubles cognitifs. Cependant, historiquement, les troubles cognitifs ont été décrits dans la schizophrénie avant l'apparition des traitements

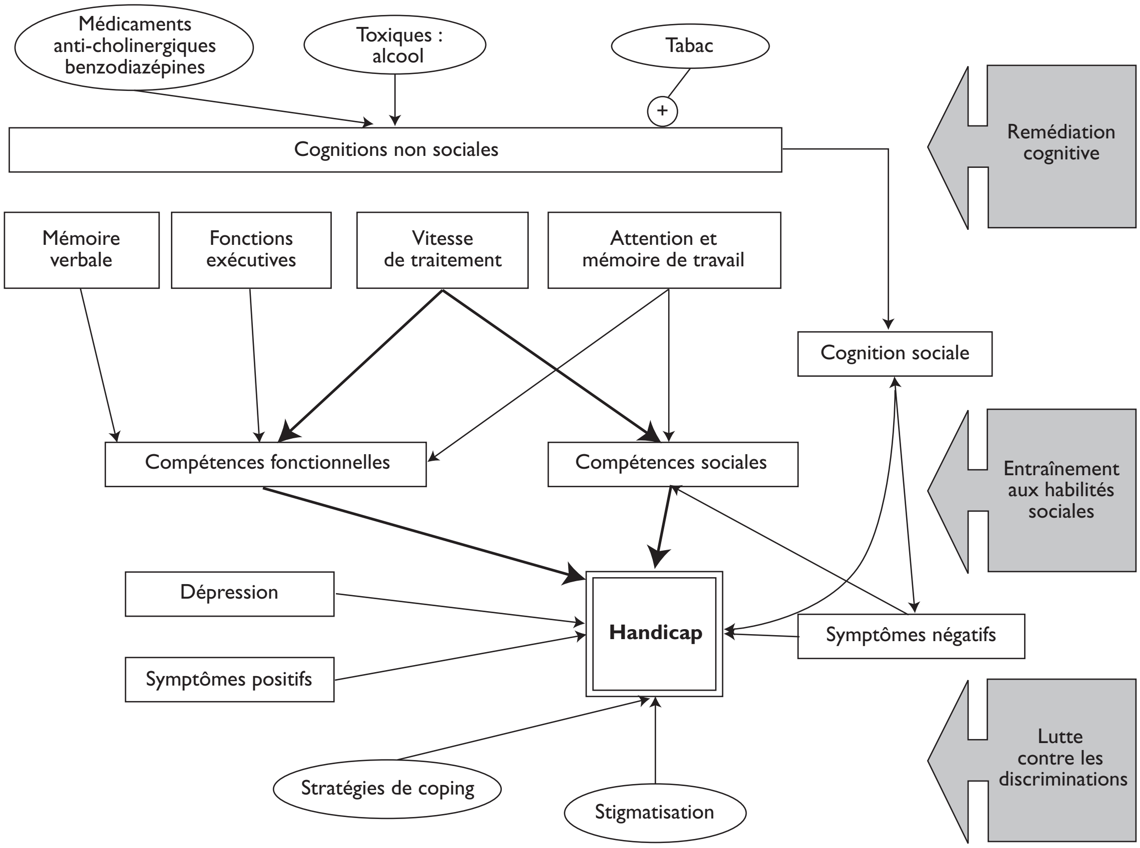


FIGURE 14-2. – Des troubles cognitifs au handicap.

neuroleptiques et sont également retrouvés chez les patients naïfs de tout traitement.

Néanmoins, les neuroleptiques auraient un impact délétère pour la réalisation de tâches motrices. Cependant ceci pourrait retentir sur tous les tests où le temps de réaction est pris en compte. Les effets cognitifs des neuroleptiques sont probablement variables selon leurs profils pharmacologiques ; les neuroleptiques à faible affinité pour le récepteur dopaminergique D2 comme la chlorpromazine pourraient avoir des effets délétères plus importants par leur action sur les récepteurs H1, muscarinique 1 et $\alpha 1$ adrénergique. Une méta-analyse a, de façon surprenante, mis en évidence un effet globalement favorable des antipsychotiques de première génération sur les fonctions cognitives [42] avec une faible taille d'effet (d = 0,22).

Les effets des *nouveaux antipsychotiques* (ou neuroleptiques atypiques) sur les fonctions cognitives restent très largement sujet à débat dans la communauté scientifique. Il semblerait que les travaux initiaux qui rapportaient un effet procognitif significatif des antipsychotiques de nouvelles générations présentaient un certain nombre de biais comme l'absence de comparaison à un groupe contrôle pour neutraliser les effets d'apprentissage, ou encore l'utilisation de doses élevées d'antipsychotiques de première génération ou de correcteurs anticholinergiques dans le groupe contrôle. Il existe également un biais dans les protocoles de *switch* par la sélection d'une population constituée par des patients en échec d'un antipsychotique de première génération. Les dernières méta-analyses incluant les études les plus récentes retrouvent une taille d'effet faible (0,00-0,24) en faveur des antipsychotiques de

nouvelle génération par rapport aux antipsychotiques de première génération [59]. Les analyses de l'étude américaine CATIE (*Clinical antipsychotics trials of intervention effectiveness*) viennent modérer davantage encore ces données puisque le groupe perphénazine présente des performances cognitives supérieures aux groupes olanzapine et rispéridone à 18 mois [32]. L'étude EUFEST (*European first episode schizophrenia trial*) n'a pas, non plus, permis de mettre en évidence des différences entre l'halopéridol à faible dose et des antipsychotiques de nouvelle génération (amisulpride, olanzapine, ziprazidone, quétiapine). Le recours à une polythérapie antipsychotique ou à des doses élevées (supérieures à 1 000 mg d'équivalents chlorpromazine) ne semble pas avoir d'impact délétère sur les fonctions cognitives.

Les *correcteurs anticholinergiques* (benztropine, trihexyphénidyle) ont des effets délétères bien établis sur les fonctions cognitives, et une corrélation négative entre l'activité anticholinergique sérique et les performances mnésiques a été montrée. Enfin, les benzodiazépines souvent utilisées comme thérapeutiques adjuvantes ont également des effets négatifs sur la cognition bien connus (vitesse de traitement, apprentissage verbal, tâches visuospoatiales), cependant les données spécifiques sur la tolérance cognitive chez les patients schizophrènes manquent.

Toxiques

Le *tabac,* qui est consommé par plus de 75 % des patients, a par la nicotine des effets procognitifs sur les fonctions attentionnelles et la mémoire de travail dans cette population [14]. Le sevrage en tabac s'accompagne chez les patients schizophrènes d'une aggravation des déficits attentionnels et de mémoire de travail spatiale.

Concernant le *cannabis*, il semblerait que les patients consommateurs présenteraient des déficits cognitifs moins importants que les patients non fumeurs avec une taille d'effet moyenne à faible d = 0,06–0,48 [47]. Cependant, ces données ne permettent pas de conclure à un effet procognitif du cannabis car les études longitudinales manquent. D'autre part, il a été montré que l'administration de delta-9-tétrahydrocannabinol chez des patients schizophrènes qui n'étaient pas des consommateurs habituels provoque une détérioration des performances cognitives (apprentissage et rappels verbaux) plus importante que pour les sujets sains. Ainsi, il se pourrait que les patients consommateurs de cannabis appartiennent à un sous-groupe aux compétences cognitives et sociales plutôt préservées, ce qui leur permettrait de se procurer du cannabis.

Évolution aux différents stades de la maladie

Des anomalies cognitives prémorbides ont été mises en évidence chez les personnes développant une schizophrénie ultérieurement dans leur vie avec un quotient intellectuel (QI) moyen inférieur d'un demi-écart-type par rapport à la population générale. Cette différence correspondant à un QI moyen de 90-95 contre 100 en population générale a été observée dès l'enfance, dans les deux sexes et de façon reproductible dans de nombreuses études [58]. L'émergence de la maladie semble s'accompagner d'un déclin cognitif équivalent à environ 6 points de QI (un demi-écart-type). Les troubles cognitifs sont présents dès le premier épisode et sont alors similaires, qualitativement et quantitativement, à ceux rencontrés chez des patients plus chroniques. Ces troubles cognitifs semblent se stabiliser par la suite dans l'évolution [7] et peuvent même s'améliorer partiellement après la stabilisation clinique suivant le premier épisode. Les périodes d'exacerbation s'accompagnent souvent d'une aggravation des difficultés cognitives. Enfin, un déclin cognitif a été décrit chez les patients schizophrènes âgés institutionnalisés au long cours. Celui-ci ne semble pas lié à un processus neurodégénératif comorbide comme une maladie d'Alzeihmer mais les effets de l'institutionnalisation au long cours pourraient expliquer ces évolutions péjoratives.

Évaluation des troubles cognitifs

L'évaluation des troubles cognitifs est une problématique complexe qui a été au centre des intérêts des chercheurs au cours des dix dernières années. Un premier aspect de la question est de déterminer quelles fonctions cognitives il faudrait tester chez les patients atteints de schizophrénie et avec quels tests neuropsychologiques. Sur ce point, des progrès importants ont été réalisés entre autres grâce au programme de collaboration *Measurement and treatment research to improve cognition in schizophrenia* (MATRICS) lancé par le *National institute of mental health* (NIMH).

TABLEAU 14-I. – Batteries d'évaluation.

	Batteries neuropsychologiques		*Durée (min)*	*Prix (à titre indicatif)*	*Remarques*
MCCB	MATRICS consensus cognitive battery	Kern et al., 2008 ; Nuechterlein et al., 2008	63,5	Kit complet 1 299 dollars http://www.matrics.org/MCCB.htm	—
COG-test	—	—	60	http://www.cogtest.com/home.html	Batterie similaire à MCCB
BACS	Brief assessment of cognition in schizophrenia	Keefe et al., 2004 ; Bralet et al., 2007	35	—	—
RBANS	Repeatable battery for the assessment of neuropsychological status	Randolph et al., 1998 ; Hobart et al., 1999	25	500 dollars http://www.rbans.com	Manque mesure de mémoire de travail, fonctions exécutives
Cogstate	—	Maruf et al., 1999	—	500 dollars/an http://www.cogstate.com/go/home	Informatisée, propriétés similaires à MBBC (Pietrzak et al., 2009)
IntegNeuro	—	Paul et al., 2005	—	1 600 euros avec écran tactil. http://www.braincli-nics-products.com/neuropsychologie	Informatisée, propriétés similaires à MBBC (Silverstein et al., 2010)
	Basées sur des entretiens		*Durée (min)*	*Prix (à titre indicatif)*	*Remarques*
CGI-Cogs	Clinical global impression of cognition in schizophrenia	Ventura et al., 2008 ; Bilder et al., 2003	—	—	Patient et proches
SCoRS	Schizophrenia cognition rating scale	Keefe et al., 2006	14	—	Patient et proches
CAI	Cognitive assessment interview (CAI)	Ventura et al., 2010	25	—	Items extraits de SCoRS et CGI-cogs, pas d'évaluation de l'apprentissage et mémoire visuelle
SSTICS	Subjective scale to investigate cognition in schizophrenia	Stip et al., 2003	—	—	Patient seul
SASCCS	Self-assessment scale of cognitive complaints	Johnson et al., 2009	—	—	—
	Compétences fonctionnelles		*Durée (min)*	*Prix (à titre indicatif)*	*Remarques*
UPSA	UCSD performance-based skills assessment	Patterson et al., 2001	30	—	Finance, communication, transport, organisation d'une activité, gestion de domicile
MASC	Maryland assessment of social competence	Bellack et al., 1994	20	—	Évaluation de l'interaction sociale dans conversation de 3 minutes
ILS	Independant living scales	Loeb et al., 1996	45	325 dollars	—
TABS	Test of adaptative behavior in schizophrenia	Velligan et al., 2007	40	—	Tâches de la vie quotidienne et situation sociale

Une deuxième question, soulevée par de nombreux cliniciens en raison des difficultés pratiques (coût et manque de neuropsychologues formés), est de déterminer s'il existe d'autres moyens plus rapides, moins coûteux et contraignants pour évaluer le déficit cognitif d'un patient souffrant de schizophrénie sans avoir recours à la passation d'une batterie neurocognitive complète qui nécessite du personnel formé et du temps.

Batteries de testing neuropsychologique (Tableau 14-I)

Depuis 2003, le NIMH a lancé un vaste programme de recherche sur l'évaluation et le traitement des troubles cognitifs dans la schizophrénie : *Measurement and treatment research to improve cognition in schizophrenia* (MATRICS) avec pour objectifs :

– d'établir un consensus dans l'évaluation de la cognition, le design des études, les approches pharmacologiques à privilégier ;

– de permettre le développement d'un réseau de recherche et la préparation à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché par la FDA (*Food and drugs administration*) pour des agents procognitifs.

Une série de conférences réunissant des experts internationaux [10] a permis l'élaboration d'une batterie d'évaluation cognitive consensuelle (MCCB : *MATRICS consensus cognitive battery*) [34]. Les qualités jugées nécessaires par les experts ont été les suivantes : la batterie devait mesurer les performances cognitives dans plusieurs domaines de façon fiable et sensible, avoir une fiabilité test-retest forte, ne pas présenter d'effet d'apprentissage important, être corrélée au déficit fonctionnel et être facilement réalisable par les professionnels et tolérable par les patients. Il a été retenu que sept domaines devaient être testés : (a) attention/vigilance, (b) vitesse de traitement, (c) mémoire de travail, apprentissage et mémoire (d) verbaux et (e) visuels, (f) raisonnement et résolution de problèmes et (g) cognition sociale. Dix tests ont été retenus, l'ensemble de la batterie étant réalisable en 63,5 minutes (Tableau 14-II). Cette échelle psychométrique a démontré sa bonne fiabilité, un faible effet d'entraînement, une bonne corrélation au déficit fonctionnel. Les qualités psychométriques de cet outil d'évaluation ont été confirmées dans une étude internationale impliquant vingt-neuf centres. Cette batterie cognitive sera bientôt disponible en plus de 15 langues différentes auprès du MATRICS-CT consortium (http://www.matrics.org/MCCB.htm) ;

TABLEAU 14-II. – Batterie cognitive MCCB®.

Speed of processing	*Brief assessment of cognition in schizophrenia (BACS) : symbol-coding* *Category Fluency : animal naming* *Trail making test : Part A*
Attention/Vigilance	*Continuous performance test – Identical pairs (CPT-IP)*
Working memory *(nonverbal)* *(verbal)*	*Wechsler memory scale®– 3rd Ed.* *(WMS®-III) : Spatial span* *Letter-number span*
Verbal learning	*Hopkins verbal learning test – revised™ (HVLT-R™)*
Visual learning	*Brief visuospatial memory test – revised (BVMT-R™)*
Reasoning and problem solving	*Neuropsychological assessment battery® (NAB®) : Mazes*
Social cognition	*Mayer-Salovey-Caruso emotional intelligence Test (MSCEIT™) : Managing emotions*

de plus, plusieurs traductions ont été réalisées suite à des initiatives locales académiques (dont une version française).

Les experts ont également retenu qu'il fallait dans les protocoles d'évaluation des interventions procognitives associer à l'évaluation cognitive une mesure « coprimaire » afin d'établir l'intérêt d'un traitement procognitif dans la schizophrénie. Des échelles évaluant les capacités fonctionnelles : UCSD *Performance-based skills assessment* (UPSA, Patterson et al., 2001.), *Maryland assessment of social competence* (MASC, Bellack et al., 1994), *Independent living scales* (ILS, Loeb et al., 1996), *Test of adaptive behavior in schizophrenia* (TABS, Velligan et al., 2007) et des évaluations du déficit cognitif basées sur des entretiens avec le patient et un proche : the *Schizophrenia cognition rating scale* (SCoRS, Keefe et al., 2004), the *Clinical global impression of cognition in schizophrenia* (CGI-CogS, Ventura et al., 2008), the *Cognitive assessment interview* (CAI, Ventura et al., 2010) ont ainsi été proposées.

Autres outils d'évaluation des fonctions cognitives (*voir* Tableau 14-I)

L'échelle PANSS d'évaluation de la symptomatologie schizophrénique comporte de nombreux items « cognitifs ». Hélas, il a été montré que cette évaluation clinique était très faiblement corrélée aux tests cognitifs évaluant

les fonctions censées être mesurées. Ces items semblent très peu spécifiques de déficit cognitif et mesureraient davantage la symptomatologie négative. Ces outils ne peuvent donc en aucun cas être des alternatives.

Des outils d'évaluation spécifiques des fonctions cognitives par interview structurée ont été développés au cours des dernières années. La CGI-Cogs (Bilder et al., 2003) et la ScoRS (Keefe et al., 2006) sont deux outils basés sur une interview du patient et d'un proche et sur une évaluation par l'évaluateur ; ils comportent respectivement trente-huit items (dont dix-sept évaluant le fonctionnement dans la vie quotidienne) et dix-huit items. Ils ont tous deux montré une corrélation correcte avec les mesures neuropsychologiques objectives et une corrélation avec les échelles évaluant le fonctionnement dans la vie quotidienne (échelle ADL, Katz, 1963 ; *Independent living skills inventory*, Wallace, 2000) bonne et même similaire ou supérieure à celle obtenue avec les évaluations cognitives objectives [55]. Ventura et al. ont mis au point une échelle de dix items issus de la CGI-Cogs et la ScoRS, la *Cognitive assessment interview* – CAI (Ventura et al., 2010) qui présente des caractéristiques psychométriques et des corrélations aux mesures objectives neuropsychologiques et au niveau de fonctionnement dans la vie quotidienne similaires aux échelles précédentes. Il semblerait en effet que seuls dix à douze items de la CGI-Cogs ou de la SCoRS soient réellement déterminants dans la variance. L'auto-évaluation par le patient semble par elle-même peu corrélée aux évaluations neuropsychologiques objectives [51], sans biais systématisé vers une sous- ou surévaluation. L'évaluation par un proche ou un soignant serait donc déterminante, ce qui constitue une limite lorsque l'évaluation d'un proche n'est pas possible.

Les patients présentant une longue durée de la maladie, une symptomatologie dépressive ou anxieuse, un bon *insight* par rapport aux effets du traitement (item médication de l'échelle d'*insight* SUMD, Amador, 1990) percevraient leurs troubles cognitifs comme plus sévères. Prouteau et al. [46] ont montré par la passation d'une échelle subjective, la SSTICS *Subjective scale to investigate cognition in schizophrenia* (Stip et al., 2003) qu'il existait une corrélation entre le score subjectif global et le score global aux tests cognitifs, mais qu'il n'y avait pas de correspondance entre le domaine de la plainte subjective et le domaine effectivement déficitaire lors des tests neuropsychologiques.

Une autre approche a été de tenter de simplifier l'évaluation cognitive en recherchant un test neuropsychologique qui permettrait de capturer une part importante de la variance des capacités cognitives sans avoir recours à une batterie de tests. Dickinson et al. [15] ont montré par une méta-analyse que la tache *digit symbol* était celle où la taille d'effet du déficit chez les patients schizophrènes était la plus forte. Ce test, réalisable en cinq minutes, nécessite pour sa réalisation le recours à plusieurs fonctions cognitives souvent altérées dans la schizophrénie (attention, vitesse de traitement, mémoire de travail…). L'intérêt potentiel d'un tel test pour capturer le déficit cognitif a été confirmé par l'analyse des données neuropsychologiques de l'étude CATIE qui retrouvaient que 61 % de la variance des scores sur une batterie cognitive complète dépendait de cette même tâche [32].

Certains outils ont été élaborés pour évaluer les compétences des patients par la reproduction de situations de la vie courante (*performance-based measures*). Ils mesurent ainsi les incapacités telles que décrites dans le modèle du handicap de l'OMS, qu'on différencie du handicap définit par les limitations dans la vie réelle. Ces mesures, plus « écologiques » que des tests neuropsychologiques, permettraient indirectement d'évaluer le déficit cognitif. Deux dimensions sont généralement différenciées : les compétences sociales (en général via des jeux de rôle) et les compétences de fonctionnement de la vie quotidienne (gestion de l'argent, utilisation de moyens de transport ou de communication, entretien du logis, faire des courses, préparer un repas, organisation d'activités récréatives).

L'UCSD *Performance-based skills assessment* (UPSA, Patterson et al., 2001) est une des échelles de ce type les plus utilisées. Dans les études menées par le consortium MATRICS, cette échelle semble s'imposer comme la mesure associée à la batterie cognitive MCCB la plus pertinente pour évaluer la cognition dans le cadre d'essais thérapeutiques, puisqu'elle est sensible aux changements, fiable, répétable et bien corrélée aux mesures cognitives objectives d'une part et aux handicaps en vie réelle d'autre part. Son utilisation serait, de plus, possible dans des contextes culturels différents.

Spécificité des anomalies cognitives

La question de la spécificité des anomalies cognitives de la schizophrénie et tout particulièrement leur

capacité à différencier un trouble schizophrénique d'un trouble de l'humeur psychotique s'est rapidement posée lorsqu'il a été envisagé que les troubles cognitifs pourraient devenir un critère diagnostique de la schizophrénie.

Il semble acquis que les troubles cognitifs dans la schizophrénie sont plus sévères d'environ une demi-déviation standard [35, 49], plus stables, moins liés aux symptômes (marqueur trait), présents plus précocement dans l'évolution que dans les troubles de l'humeur. Dans les troubles de l'humeur, les perturbations cognitives auraient une évolution davantage corrélée aux symptômes entre autres psychotiques. Cependant, les patients bipolaires euthymiques conservent des troubles cognitifs persistants, même s'ils sont d'intensité plus faible que ceux des patients souffrant de schizophrénie [5]. Des anomalies intermédiaires ont été mises en évidence également chez les apparentés des patients souffrant d'un trouble bipolaire. Chez les patients en rémission d'une dépression unipolaire, il existerait également des troubles cognitifs persistants. Les troubles cognitifs chez les patients bipolaires ou unipolaires seraient alors possiblement à la fois marqueur d'état et de trait. Il semblerait que dans le cadre d'un premier épisode psychotique, les performances cognitives des patients qui évolueront vers une schizophrénie sont plus dégradées que pour ceux qui évolueront vers un trouble de l'humeur uni- ou bipolaire [60]. Concernant les patients présentant un trouble de la personnalité schizotypique, ils présenteraient également des troubles cognitifs mais d'intensité moindre.

Corrélats cérébraux

Déficits cognitifs et anomalies structurales cérébrales

Il y a trente ans, la mise en évidence d'un élargissement ventriculaire grâce à la tomodensitométrie cérébrale a relancé le débat sur l'existence d'anomalies cérébrales structurales dans la schizophrénie. Depuis, l'amélioration des techniques d'imagerie, notamment avec l'arrivée de l'imagerie par résonance magnétique (IRM), a permis de mieux cerner ces anomalies. Plusieurs études d'imagerie ont permis de rechercher des corrélations entre des mesures volumétriques cérébrales et des performances cognitives [1]. Le tableau 14-III synthétise les principaux résultats.

Classiquement, le cortex préfrontal (CPF) est considéré comme le substratum neuro-anatomique majeur des troubles cognitifs dans la schizophrénie. Cependant, le CPF est relié à plusieurs régions cérébrales qui peuvent elles-mêmes être impliquées dans certains déficits cognitifs. En effet, comme nous pouvons le constater sur le tableau 14-III, les déficits cognitifs ne sont pas exclusivement associés au CPF. Par exemple, les fonctions exécutives, dépendantes en principe du CPF, sont également associées à des régions cérébrales non frontales : gyrus parahippocampique et gyrus temporal supérieur, striatum ; hippocampe.

Il est à noter que certaines anomalies cérébrales, comme les dilatations ventriculaires, peuvent avoir une pertinence neuropsychologique et neuro-anatomique. Par exemple, l'existence d'une corrélation entre le volume du troisième ventricule (rapporté au volume cérébral) d'une part, et certaines fonctions exécutives (abstraction/flexibilité) et l'attention d'autre part suggère une perturbation au niveau des réseaux cortico-striato-thalamocortical et cortico-cérébello-thalamocortical, probablement du fait d'une anomalie du thalamus. Cette hypothèse se justifie d'un point de vue anatomique, puisque le thalamus est adjacent au troisième ventricule et une anomalie de ce dernier pourrait n'être que le reflet d'une anomalie thalamique.

Ces associations, entre des anomalies structurales cérébrales et des performances cognitives sont essentiellement corrélatives et restent d'interprétations délicates. Les relations structure-fonction sont en effet différentes chez les patients schizophrènes et les sujets sains et il semblerait qu'il existe des effets compensatoires sur des structures initialement non impliquées dans la fonction cognitive concernée. Elles permettent, néanmoins, d'émettre des hypothèses sur les relations entre une fonction cognitive et une (ou plusieurs) région(s) cérébrale(s). Ces hypothèses peuvent par la suite être vérifiées en étudiant le fonctionnement cérébral lors de la réalisation d'une tâche impliquant cette fonction cognitive.

Le projet *Cognitive neuroscience treatment research to improve cognition in schizophrenia* (CNTRICS), qui a vu le jour en 2007, s'inscrit dans ce type de perspective. Il s'agit d'un vaste projet international de recherche neuroscientifique translationelle qui tente de mettre au point des tâches cognitives très spécifiques dont les corrélats cérébraux seraient connus, afin de progresser dans la compréhension des mécanismes des troubles cognitifs dans la schizophrénie.

TABLEAU 14-III. – Anomalies cérébrales structurales et corrélats cognitifs.

	Résultats positifs	*Corrélats cognitifs*
Volume cérébral	11/50 (22 %)	± Quotient intellectuel
Ventricules ↑		
Ventricules latéraux	44/55 (80 %)	Abstraction/flexibilité
Troisième ventricule	24/33 (73 %)	Attention/concentration
Lobe temporal ↓		
Lobe temporal	51/31 (61 %)	Dénomination d'image Concentration/vitesse
Lobe temporal médian (amygdale, hippocampe et gyrus parahippocampique)	36/49 (74 %)	Mémoire Quotient intellectuel
Gyrus temporal supérieur	12 (100 %)	Fonctions exécutives
– Substance grise seule	10/15 (67 %)	Mémoire sémantique
– Substances grise et blanche		
Planum temporal	6/10 (60 %)	Abstraction/catégorisation et apprentissage verbal
Lobe frontal ↓ (surtout substance grise préfrontale et régions orbitofrontales)	30/50 (60 %)	Fonctions exécutives Attention Mémoire verbale Mémoire visuelle
Lobe pariétal ↓	9/15 (60 %)	
Lobule pariétal inférieur (gyrus angulaire et gyrus supramarginal)		Pas de corrélations avec les fonctions exécutives, la fluence verbale, la mémoire à court terme, la mémoire déclarative et les capacités motrices.
Lobe occipital ↓	4/9 (44 %)	
Cervelet ↓	4/13 (31 %)	Chez les schizophrènes hommes, des anomalies du vermis antérieur sont corrélées au QI et aux aptitudes verbales ; l'augmentation de la substance blanche est corrélée à la mémoire verbale.
Structures sous-corticales		
Ganglions de la base ↑	17/25 (68 %)	Fonctions exécutives. Pas de corrélations entre la taille du striatum et la mémoire/apprentissage.
Thalamus ↓	5/12 (42 %)	
Corps calleux	17/27 (63 %)	
Cavum du Septum Pellucidum ↑	11/12 (92 %)	

Déficits cognitifs et anomalies fonctionnelles cérébrales

L'utilisation de techniques d'imagerie fonctionnelle permet d'étudier les régions cérébrales mises en jeu lors de la réalisation d'une tâche cognitive. Il existe actuellement trois techniques principales d'imagerie fonctionnelle : la tomographie par émission de positron (TEP), la tomographie par émission d'un seul photon (SPECT ou SPET) et l'imagerie fonctionnelle par résonance magnétique (IRM-f).

La plupart des études d'imagerie fonctionnelle cérébrale lors de tâches cognitives (*voir* Tableau 14-III) corroborent les données structurales décrites ci-dessus et elles montrent notamment l'existence d'une « hypofrontalité » chez des patients atteints de schizophrénie. Cependant, certaines études ont également montré une hyperactivité corticale préfrontale associée à une altération de la mémoire de travail chez des patients schizophrènes. Pour expliquer ce paradoxe, l'hypothèse d'une *dysconnectivité fonctionnelle* a été proposée. Cette hypothèse repose essentiellement sur l'observation, chez des patients schizophrènes, de performances cognitives équivalentes aux sujets contrôles mais avec des patterns d'activation cérébrale différents. Des patterns d'activation différents entre les patients schizophrènes et les contrôles ont été observés lorsque leurs performances cognitives sont équivalentes, mais également lorsqu'elles sont différentes. Ces données suggèrent un recrutement compensatoire de certains circuits neuronaux lorsque les systèmes principaux sont altérés. Cette hypothèse prend en compte les associations entre les anomalies

TABLEAU 14-IV. – Anomalies cérébrales fonctionnelles et corrélats cognitifs.

Déficit cognitif	*Anomalies cérébrales fonctionnelles*
Attention	Préfrontal et pariétal Circuit thalamocortical
Fonctions exécutives	Cortex dorsolatéral préfrontal (CPFDL)
Mémoire de travail	Cortex dorsolatéral préfrontal (CPFDL)
Apprentissage verbal	Thalamus, striatum, circuit cortico-cérébello-thalamo-cortical (CCTCC)
Mémoire déclarative	Cortex préfrontal, hippocampe, thalamus et cervelet.
Mémoire sémantique	CPFDL, hippocampe, cingula antérieur, frontal – temporal – pariétal

structurales cérébrales et les performances cognitives observées dans la schizophrénie (Tableau 14-IV), d'autant plus que certaines de ces associations sont spécifiques, c'est-à-dire non retrouvées chez les contrôles.

Au total, les études d'imagerie cérébrale montrent que les déficits cognitifs dans la schizophrénie sont associés à des anomalies cérébrales structurales et fonctionnelles impliquant plusieurs régions dont les cortex frontal et temporal, l'hippocampe et les régions sous-corticales. D'autres régions, peu étudiées, pourraient également être impliquées, comme le cortex pariétal ou le cervelet.

Au-delà des anomalies structurales, une dysconnectivité fonctionnelle pourrait être à l'origine des déficits cognitifs. Des travaux en IRM avec analyse en ICA (*independent component analysis*) ont permis de mettre en évidence cette dysconnectivité en montrant que chez les patients schizophrènes les activations de régions distantes sont mal synchronisées, par exemple, lors de la réalisation de tâche de mémoire de travail. Ces anomalies seraient partiellement améliorées par la mise en place d'un traitement antipsychotique.

Déficits cognitifs et anomalies de la substance blanche mise en évidence par la technique DTI

De nombreux travaux utilisant la technique DTI (*diffusion tensor imaging*), qui permet l'étude des faisceaux neuronaux, ont mis en évidence des anomalies associées aux troubles cognitifs dans les pédoncules cérébelleux, les radiations thalamiques antérieures qui relient le cortex frontal au thalamus et d'autres voies neuronales impliquées dans les fonctions cognitives. Des anomalies plus spécifiquement associées aux déficits des fonctions exécutives ont été mises en évidence dans le faisceau cingulaire et d'autres voies frontotemporales ou cortico-sous-corticales. Le déficit en mémoire de travail serait corrélé aux anomalies du faisceau longitudinal supérieur reliant les régions frontales au cortex pariétal.

Éléments étiopathogéniques

Il est bien sûr difficile de préciser quels mécanismes spécifiques expliqueraient les troubles cognitifs. Les troubles cognitifs sont tellement fortement associés à la maladie que l'ensemble des mécanismes à l'œuvre dans le développement de la maladie pourraient être incriminés. Par exemple, la présence de certains polymorphismes du gène *DISC 1* explique une partie de la variance des performances cognitives, mais cet effet reste très modéré (3 % de la variance).

Cependant, il semble exister, au moins pour certaines formes de schizophrénie, des mécanismes physiopathologiques indépendants des altérations cognitives. Ainsi, le polymorphisme rs1344706 du gène *ZNF804A* semble être impliqué dans la survenue de la schizophrénie indépendamment de troubles cognitifs, puisque la force de l'association augmente lorsqu'on élimine les patients à faible QI. De même, les patients présentant le polymorphisme rs10399805 du gène *Chitinase-3-Like 1* (*CHI3L1*) qui semble être associé à la survenue de la schizophrénie semblent avoir des performances cognitives meilleures que ceux qui n'ont pas ce polymorphisme.

Les déficits cognitifs sont retrouvés chez les apparentés des patients avec une moindre intensité [43] et les endophénotypes cognitifs présentent une héritabilité de 24 à 55 % [22], ce qui atteste de déterminants génétiques aux troubles cognitifs. La sévérité des déficits cognitifs est corrélée aux retards des acquisitions dans l'enfance ; ce résultat soutient l'hypothèse d'un processus neuro-développemental unique expliquant ces deux manifestations.

Il existe quelques données sur les facteurs environnementaux, par exemple la séropositivité par rapport au virus Herpès simplex 1 serait associée à des déficits cognitifs plus marqués. L'hypothèse dopaminergique semble pouvoir expliquer les déficits cognitifs de la schizophrénie par la régulation fine exercée par les voies dopaminergiques sur différents circuits supportant les fonctions cognitives [37].

D'autre part, il a été montré qu'un hypo-fonctionnement des récepteurs NMDA [18] reproduit des déficits cognitifs (y compris cognition sociale) chez les sujets sains et aggrave les déficits chez les patients. Cette hypothèse glutamatergique pourrait s'articuler avec l'hypothèse de la dysconnectivité postulée dans la schizophrénie, et des anomalies des systèmes neuromodulateurs (dopaminergiques particulièrement) [50]. Enfin, depuis le début des travaux s'intéressant aux perturbations cognitives dans la schizophrénie, les auteurs ont tenté de mettre en évidence une anomalie cognitive centrale dont découleraient les autres. Certains auteurs pensent que le contrôle cognitif (ou fonction exécutive) serait l'anomalie princeps dans la schizophrénie pouvant expliquer à la fois la survenue des signes cliniques et des anomalies neuropsychologiques [38]. Certains travaux illustrent cette théorie en mettant en évidence les anomalies des interactions entre émotion et cognition [54].

L'analyse du contexte pourrait également être une anomalie centrale et causale dont découleraient les différents troubles cognitifs, tout particulièrement pour les perturbations de la cognition sociale. Les anomalies d'analyse du contexte pourraient pour certains auteurs également expliquer certains symptômes comme la désorganisation.

Les anomalies d'analyse du contexte pourraient être liées à des anomalies d'encodages précoces en lien à des anomalies dans le traitement sensoriel précoce. Cependant, l'analyse du contexte semble également dépendre de la mémoire de travail ; il est donc difficile de préciser le sens de la relation de causalité entre mémoire de travail et analyse du contexte. De façon intéressante, on pourrait mettre cette hypothèse en perspective avec les écrits de Bleuler et du corpus de la phénoménologie appliquée à la schizophrénie, qui postulaient que les schizophrènes souffraient davantage d'incapacité à s'adapter que d'affaiblissement des fonctions intellectuelles (« pseudo-démence » chez Bleuler, démence « pragmatique » par perte du contact vital chez E. Minkowski, perte de « l'évidence naturelle » chez Wolfgang Blankenburg).

Troubles attentionnels

L'attention peut être définie comme la capacité à identifier un stimulus pertinent dans l'environnement (détection), se concentrer sur ce stimulus plutôt que les autres (attention sélective), maintenir l'attention sur celui-ci (attention soutenue) et permettre ainsi le traitement de ce stimulus par les mécanismes cognitifs dits de « haut niveau ». L'attention a également pour fonction de permettre le traitement de plusieurs stimuli simultanément en assurant une répartition des ressources attentionnelles (attention partagée).

Il est important de noter que l'attention peut influencer les performances d'un grand nombre d'autres fonctions cognitives (mémoire de travail, fonctions exécutives tout particulièrement). Ses mécanismes comprennent la sélection et l'implémentation de la sélection (comment inhiber le traitement des autres stimuli et augmenter celui du stimulus sélectionné) ; chez les patients schizophrènes l'implémentation ne semble pas altérée. L'attention peut s'appliquer à la sélection d'un stimulus ou la sélection d'une règle (*stroop* par exemple), par convention les tâches impliquant la sélection de règles ont cependant été rattachées aux fonctions exécutives ou à la mémoire de travail. Nous envisagerons successivement les différents aspects de l'attention perturbés dans la schizophrénie.

Réaction d'orientation (*startle response*)

L'alerte correspond à l'état général d'éveil du système nerveux central et renvoie à la disposition à traiter des informations et à répondre aux stimulations de l'environnement. L'alerte peut se modifier de manière tonique ou de manière phasique. La fluctuation du niveau d'éveil en cours de journée constitue la modification tonique de l'alerte : lente, progressive, graduelle et généralisée. L'alerte phasique représente au contraire une modification soudaine et transitoire du niveau d'éveil suite à la présentation d'un signal avertisseur. Par ailleurs, si un tel événement se reproduisait plusieurs fois de suite, votre niveau d'alerte sera nettement réduit : c'est l'*habituation*.

Les patients atteints de schizophrénie ne réussissent pas à développer une habituation à un tel signal d'alerte, et continuent à réagir comme si chaque stimulus était nouveau. C'est pourquoi, il est recommandé de réduire les stimulations environnementales auxquelles peut être soumis un patient présentant une décompensation schizophrénique. Par ailleurs, et contrairement aux sujets sains, le fait d'informer le patient ou de le prévenir par un signal qu'il est sur le point d'être « alerté » ne réduit pas l'intensité de la réaction d'orientation. En

effet, chez les individus sains, un signal qui précède un stimulus d'alerte déjà expérimenté élimine partiellement ou complètement la réaction d'orientation, au fur et à mesure que l'exposition au stimulus se répète. Ce phénomène de « prépulse inhibition » est nettement réduit chez les patients atteints de schizophrénie voire quelquefois complètement absent et ce même lors du premier épisode et en absence de traitement. Pour cette raison, les patients atteints de schizophrénie pourraient être en état d'alerte continue, comme si « l'environnement » constituait une menace permanente. Ces anomalies pourraient être reliées à un ensemble de signes (hallucinations et délire…) et de vécus de l'environnement présents chez les patients. Ce déficit a également été décrit chez des apparentés de premier degré de proposants schizophrènes et chez des sujets présentant une personnalité schizotypique.

Attention soutenue et vigilance

La vigilance correspond au niveau d'éveil manifesté lors d'une tâche cognitive. L'attention soutenue est la capacité de maintenir une performance sur une longue période de temps qui dépend du maintien de la vigilance, de la capacité de détection du stimulus et de la résistance à la distraction, donc du contrôle mental. Les déficits de la vigilance peuvent être donc définis comme une difficulté à maintenir, de façon soutenue, son attention pour une période relativement prolongée. Une période d'activité pour une tâche reconnue monotone, d'une durée de quinze minutes sans interruption, est généralement retenue comme critère valable dans l'évaluation des déficits à ce niveau.

Cette fonction est par exemple étudiée à l'aide du *Continuous perfomance task* (CPT). La dénomination CPT fait référence à plusieurs tests répondant à des critères communs :

– une présentation randomisée de stimuli visuels sur un écran ;

– une fréquence rapide de présentation des stimuli (habituellement entre une et deux secondes) ;

– un bref temps d'exposition pour chaque stimulus (habituellement entre 40 à 200 millisecondes) ;

– une faible fréquence de survenue du stimulus cible (environ 25 % d'occurrence) ;

– la désignation comme cible d'un stimulus ou d'une séquence de deux stimuli : identiques (348/348, CPT à paires identiques ou CPT-IP) ou non (A–X CPT).

Les stimuli peuvent être alphanumériques ou géométriques. Les performances sont évaluées classiquement en temps moyen de réponses et en nombre d'erreurs par « omission » ou par « commission » (fausses alarmes).

Actuellement, deux variables complémentaires sont utilisées, calculées selon les principes de la théorie de détection du signal. Celle-ci distingue deux facteurs dans la détection d'un signal : l'index de sensibilité « d' » lié à la discrimination du signal par rapport au bruit de fond et le second « logarithme népérien de β » (Ln β) correspond au critère de décision que se fixe le sujet. Un sujet avec un index de sensibilité « d' » élevé repère plus de cibles (donc moins d'erreurs par omission) et commet peu de fausses alarmes (ou erreurs par commission). Un sujet avec un critère de réponse « Ln β » élevé a tendance à devenir « conservateur », c'est-à-dire qu'il diminue son nombre de réponses aussi bien pour les cibles que pour les non-cibles. Les performances au CPT des patients présentant une schizophrénie sont inférieures à celles des témoins et seraient un bon marqueur endophénotypique [12]. En effet, les patients atteints de schizophrénie présentent des déficits au CPT quel que soit le stade d'évolution de la maladie, et ceux-ci sont en particulier associés aux symptômes négatifs et de désorganisation. En outre, ces déficits sont plus marqués pour les versions difficiles du CPT et ne sont pas influencés par les neuroleptiques. En effet, seules les performances évaluées à l'aide des versions dites faciles du CPT (X-CPT par exemple) sont améliorées par le traitement neuroleptique. Ces déficits peuvent être observés chez des patients présentant des troubles de l'humeur, mais uniquement lors des phases aiguës de la maladie.

De mauvaises performances aux versions difficiles du CPT ont été également observées chez des apparentés non malades de proposants atteints de schizophrénie et chez des individus présentant des traits schizotypiques. Le déficit attentionnel est un bon facteur prédictif du retentissement fonctionnel au cours de l'évolution de la maladie chez les patients atteints de schizophrénie et de la survenue d'un dysfonctionnement social à l'âge adulte chez les enfants de parents schizophrènes, même en l'absence de pathologie avérée. Cependant, dans ce dernier cas, le risque de faux positifs est important (21 %) et ce malgré une bonne sensibilité (78 %). Au niveau fonctionnel cérébral, les mauvaises performances au CPT sont associées à une hypo-activation au niveau du cortex frontal dorsolatéral, temporal et

pariétal inférieur, notamment au niveau de l'hémisphère droit. Cette hypo-activité est plus accentuée au niveau du thalamus. Au niveau structural cérébral, ces mauvaises performances sont associées à des anomalies de la substance grise au niveau des régions thalamiques, pariétales inférieures et frontales.

Attention sélective

L'attention sélective permet de centrer volontairement les mécanismes de perception sur un stimulus particulier et de traiter activement cette information en négligeant les stimuli non pertinents. Il s'agit en quelque sorte d'un zoom attentionnel permettant de focaliser son attention sur une cible particulière. Les déficits de l'attention sélective peuvent être donc définis comme une incapacité à traiter de façon ordonnée différentes informations pertinentes à une tâche ou une activité, ainsi qu'à sélectionner les informations pertinentes parmi un ensemble de stimuli.

L'attention sélective est habituellement évaluée avec des tests qui présentent le stimulus cible en présence de distracteurs. Cette fonction est par exemple étudiée au moyen de l'écoute dichotique (par exemple écouter la femme et ignorer toutes les voix mâles) ou du test de Stroop (nommer la couleur d'impression et ignorer le mot) et ou mieux encore à l'aide du *Span of apprehension test* (SOA, repérer la lettre F ou T en ignorant les autres lettres). Classiquement, l'empan (ou *Span of apprehension*) correspond aux nombres d'items qu'un sujet peut retenir ou manipuler à un moment précis, normalement 7 ± 2 items. Ainsi, pendant longtemps l'empan était considéré comme le reflet des limites de notre perception. Après plus d'un siècle, la conception de l'empan a totalement changé tout simplement en modifiant la consigne : on demande au sujet un rappel partiel des items au lieu d'un rappel complet. Une des premières versions utilisées est celle d'Estes et Taylor (1966). Il s'agit d'une tâche d'empan visuel avec rappel à choix forcé (lettre F ou T) parmi un ensemble d'items alphabétiques (4, 8, 12 ou 16 lettres) présenté de manière tachistoscopique (matrice de 4 × 4). Plusieurs études, combinant des matrices avec un nombre d'item différent et un angle de présentation différent (généralement un angle visuel étroit de 2 × 3° ou large entre 9,5 × 10 à 21 × 22°) ont montré que les schizophrènes détectaient significativement moins de cibles que les témoins dans les conditions difficiles (8, 10 ou 12 lettres par matrice). En revanche, les performances de ces deux groupes étaient identiques dans les conditions faciles (1 et 3 lettres) et ce quel que soit l'angle de présentation. Ces résultats suggèrent que les mauvaises performances des patients atteints de schizophrénie au SOA sont liées à l'attention sélective et pas simplement à la lenteur du traitement de l'information. Cependant, et à l'image du CPT, plusieurs études ont démontré que de mauvaises performances au SOA ne seraient présentes que chez 40 à 50 % des patients atteints de schizophrénie. Ainsi, des indices pouvant différencier les patients présentant un déficit au SOA des autres ont été recherchés de la même manière que pour le CPT (facteurs familiaux, symptomatiques et démographiques).

L'implication de facteurs génétiques a pu être évoquée pour le déficit du traitement de l'information (évalué à l'aide du SOA) chez les schizophrènes, puisque ce déficit était stable et était également retrouvé chez leurs apparentés biologiques non malades [48] ainsi que chez des sujets présentant des traits schizotypiques. Cependant, malgré une grande héritabilité (estimée à 0,65 de concordance entre des jumeaux monozygotes non malades), l'imputabilité génétique des performances au SOA reste à confirmer. En effet, une étude récente n'a montré aucune différence dans la réalisation du SOA entre des parents de patients schizophrènes, des parents d'enfants présentant un trouble attentionnel avec hyperactivité et des parents témoins. Quant aux facteurs cliniques, seuls les symptômes négatifs semblent corrélés aux mauvaises performances au SOA.

De mauvaises performances aux versions difficiles du SOA ont été observées aussi bien chez les patients atteints de schizophrénie, quel que soit leur âge, que chez des sujets âgés non malades. Les performances aux versions difficiles du SOA semblent donc sensibles aussi bien à la schizophrénie qu'à l'âge. Cependant, les chutes de performances liées à l'âge sont plus importantes chez les patients atteints de schizophrénie et même chez leurs apparentés non malades. Il a été proposé que les anomalies observées proviendraient soit d'une capacité réduite des ressources de traitement, soit d'une déficience dans la mobilisation de ces ressources chez les patients atteints de schizophrénie. Cette dernière hypothèse est la plus probante, puisque l'augmentation du nombre d'items dans le champ de présentation ou lors de la diminution de ce champ (par diminution de l'angle de présentation) entraîne une chute des performances de patients atteints de schizophrénie.

Attention divisée ou partagée

Dans la vie quotidienne, nous sommes presque constamment amenés à faire plusieurs choses à la fois, ce qui nécessite le partage des ressources attentionnelles. Les tâches qui ne sont pas encore automatisées (en début d'apprentissage notamment, comme la conduite automobile par exemple), consomment énormément de ressources ; dès lors les ressources disponibles, pour effectuer une autre tâche, seront sensiblement amoindries. Les performances des patients atteints de schizophrénie sont altérées lors de tâches d'attention partagée. Cependant, ces altérations ne semblent pas liées à un défaut d'allocation des ressources attentionnelles puisque les patients semblent utiliser des stratégies normales de traitement.

Corrélats cliniques des déficits attentionnels

Les déficits attentionnels seraient essentiellement associés aux symptômes de désorganisation, tels que les troubles du cours de la pensée et aux symptômes négatifs. La dimension positive ne serait pas corrélée aux déficits attentionnels évalués à l'aide du CPT [44].

TROUBLES MNÉSIQUES

Les fonctions mnésiques sont parmi les fonctions cognitives les plus altérées dans la schizophrénie. Ces altérations seraient même supérieures à celles observées au niveau du quotient intellectuel. Cependant, ce déficit mnésique n'est pas global puisque les altérations de certaines fonctions mnésiques semblent modérées voire minimes.

Définition et classification des systèmes de mémoire

Classiquement, on oppose la mémoire à court terme à la mémoire à long terme. La mémoire à court terme ou mémoire de travail est un système de stockage à capacité limitée qui maintient actives les informations le temps nécessaire à leur exploitation. La mémoire à long terme, qui dispose de capacités de stockage illimitées, fonctionne sur des durées beaucoup plus longues.

Quel que soit le système, la mémorisation se déroule sur trois étapes : l'encodage (l'acquisition de l'information), la consolidation (stockage), le rappel (récupération) ou la reconnaissance. L'encodage et la récupération nécessitent des processus de contrôle cognitif.

Mémoire de travail (à court terme)

De nombreux travaux ont établi que les patients présentant une schizophrénie avaient des performances diminuées dans les tâches de mémoire de travail. Ce déficit est retrouvé chez les apparentés des patients ne présentant pas la maladie. La présence d'un déficit de mémoire de travail serait précoce et prédictif d'une évolution vers la schizophrénie. Chez les patients, la sévérité du déficit de mémoire de travail influencerait le pronostic fonctionnel à court terme.

La mémoire de travail, encore appelée primaire ou immédiate ou à court terme, est définie par la capacité à maintenir et manipuler des informations sur une période de temps courte. L'information traitée peut être spatiale (par exemple prendre en compte la position d'un obstacle lors d'une manœuvre de stationnement) ou verbale (retenir un numéro de téléphone pour une utilisation immédiate). La source de l'information (générée par soi ou par autrui) et sa connotation émotionnelle constituent les autres caractéristiques de l'information utilisées. Pour éviter une saturation des capacités de traitement, l'information retenue dans la mémoire de travail est effacée dès la fin du traitement, c'est l'oubli adaptatif.

Le modèle élaboré par Baddeley est composé d'un système de contrôle attentionnel : l'administrateur central, d'une boucle phonologique, d'un calepin visuospatial, d'un stockage temporaire épisodique (Figure 14-3).

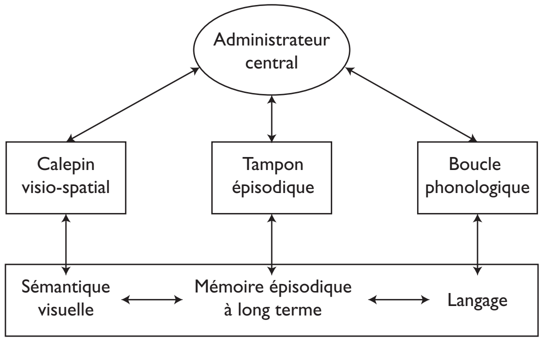


FIGURE 14-3. – Modèle de Baddeley de la mémoire de travail.

L'*administrateur central* coordonne et régule les différents systèmes, permet la manipulation des informations, la protection contre les inférences, le maintien d'un but, la répartition de ressources (attention divisée). Ces fonctions complexes dépendraient de régions du cortex dorsolatéral préfrontal mais également du cortex pariétal postérieur. Les corrélats neurobiologiques de cette fonction seraient représentés par la sécrétion dopaminergique [11] et l'apparition de rythmes oscillatoires corticaux dans les bandes rapides (thêta et gamma). Il a été montré que ces corrélats cérébraux étaient perturbés chez les patients schizophrènes lors des tâches de mémoire de travail [23]. Les anomalies de l'administrateur central seraient les plus spécifiques de la schizophrénie et pourraient permettre de différencier les patients schizophrènes des patients bipolaires.

La *boucle phonologique* exerce à la fois une fonction de traitement phonologique qui dépendrait des régions du cortex pariétal postérieur gauche et de répétition articulatoire afin de traiter et maintenir de l'information phonologique qui reposerait sur l'activation de régions du cortex préfrontal ventrolatéral.

Le *registre visuospatial* est le composant spécialisé dans le traitement et le maintien temporaire d'informations visuospatiales. Cette fonction serait possiblement exercée par le maintien de l'attention sur l'information spatiale à conserver. Les zones cérébrales préférentiellement activées au cours de l'exercice de cette fonction seraient le cortex postérieur pariétal droit, les aires oculomotrices (*frontal eyes field*).

Le modèle a été plus récemment complété par l'ajout d'une quatrième composante qui est le *buffer,* ou tampon épisodique, qui correspond à un stockage d'informations reliées entre elles. Il est de plus en plus admis qu'il existe de nombreuses interactions entre mémoire de travail et mémoire à long terme.

Empan mnésique

L'empan mnésique correspond à la capacité de rétention de l'information à utiliser qui est normalement de sept plus ou moins deux items. Cette capacité nous permet par exemple d'utiliser un numéro de téléphone à dix chiffres sans support visuel en regroupant les chiffres deux par deux, réalisant au total cinq items seulement.

Cet empan mnésique est réduit chez les patients atteints de schizophrénie mais de manière moins prononcée (environ un item de moins de retenu par rapport aux sujets sains) que les déficits de la mémoire secondaire, des fonctions exécutives ou des fonctions attentionnelles. Cependant, ce déficit peut être plus important lorsque le rappel des items présentés est associé à une tâche de classement. Par exemple, dans la tâche de classement des lettres et des chiffres, le sujet doit se rappeler séparément des chiffres et des lettres dans un ordre croissant après une présentation mixte et non hiérarchisée (exemple d'item présenté « 9 N 7 R »).

Sur le même principe, le « *n-back* » test consiste à demander au sujet de se rappeler, sur une série alphanumérique, les items précédant le (s) dernier(s) item(s) selon un nombre prédéfini. La condition « *0-back* » est une condition contrôle essentiellement perceptive où la réponse correspond à l'item présenté. Dans les autres conditions, le(s) item(s) à rappeler sont celui (ou ceux) qui précèdent le dernier (« *1-back* » ; exemple : stimulus 1 3 7 6 9, réponse 1 3 7 6 -), les deux derniers (« *2-back* » ; exemple : stimulus 1 3 7 6 9, réponse 1 3 7 - -), ou les 3 derniers (« *3-back* »), etc.

Une autre version *n-back* utilisée en imagerie fonctionnelle utilise comme stimulus la localisation spatiale de l'objet. Indépendamment du type de tâche *n-back* utilisée, les patients atteints de schizophrénie ont des performances inférieures à celles des contrôles et présentent des patterns d'activation cérébrale anormaux avec une tendance à une hyperactivation du cortex dorsolatéral préfrontal qui pourrait s'expliquer par un fonctionnement inefficace de cette région.

Réponses différées

Les tâches de réponses différées ont initialement été développées chez l'animal pour étudier les fonctions associées au cortex frontal. Ces tâches utilisent le principe du choix forcé. Dans la version classique, on demande au sujet de rappeler immédiatement ou en différé la localisation spatiale d'un objet prévisualisé. En présence de lésions du cortex frontal, les performances atteignent un niveau proche du hasard.

Dans d'autres tâches de réponse différée, la réponse demandée est une alternance en fonction de la localisation cible précédente (alternance de l'objet) ou en fonction de la dernière réponse correcte (alternance de la réponse). Par exemple, si la dernière cible (ou la dernière réponse correcte) est apparue à droite, il faut répondre à gauche. Les tâches ainsi décrites évaluent la mémoire de travail spatiale. Les patients atteints de schizophrénie réalisent de mauvaises performances lors de l'exécution de ces tâches.

Monitoring de la source

Les caractéristiques de l'information utilisées par la mémoire de travail correspondent aux attributs intrinsèques de l'information à traiter (verbal/non verbal, auditive/visuel, connotation affective) mais également la source de l'information (je l'ai dit/je l'ai entendu). La reconnaissance de la source de l'information serait dévolue à une fonction hypothétique dénommée monitoring de la source. Lorsque le monitoring de la source est préservé, un individu est capable de se souvenir a posteriori non seulement de la réalisation d'un événement (je l'ai vu/je l'ai entendu) mais également de sa source (interne ou externe au sujet, je l'ai dit/je l'ai entendu).

Différentes procédures expérimentales ont ainsi été développées pour étudier le « monitoring de la source » et la production verbale. Les procédures les plus simples consistent à demander aux sujets de générer des mots appartenant à une catégorie, de lire à voix haute des mots présentés ou d'écouter l'expérimentateur lire des mots supplémentaires appartenant à la même catégorie.

Après un certain délai, on demande au sujet de reconnaître les mots utilisés dans l'expérience et d'identifier leur source : mots autogénérés et mots proposés par l'expérimentateur. Dans cette situation, on observe chez les patients atteints de schizophrénie un excès d'attribution d'éléments autogénérés à une source extérieure. Ce déficit concernerait essentiellement les patients présentant des symptômes positifs de type hallucinations ou délire [9]. Cette erreur serait due à une incapacité à distinguer les événements extérieurs et les modifications perceptives engendrées par ses propres actions. C'est ce que Frith [17] a proposé de nommer « le déficit du *self-monitoring* ». Selon cette hypothèse, les hallucinations seraient dues à un mauvais contrôle des actions et des pensées, c'est-à-dire un dysfonctionnement du système de monitoring central des intentions.

Il est intéressant de noter que les antipsychotiques et la stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) dans le cadre du traitement des hallucinations acousticoverbales [9] permettent l'amélioration des performances de monitoring de la source. Le réseau neuronal assurant cette fonction est encore mal connu mais il impliquerait des régions du lobe médial temporal, du lobe préfrontal et des cortex sensoriels.

Mémoire à long terme

La mémoire à long terme peut être divisée en composantes déclaratives (explicites) et non déclaratives (une modification comportementale vient révéler implicitement la conservation d'une trace).

La *mémoire déclarative* comprend la mémoire sémantique, qui est la mémoire « factuelle » sans référence au lieu ou circonstance de l'apprentissage, et la mémoire épisodique, qui permettait à un individu de se souvenir et de prendre conscience des événements qu'il a personnellement vécus dans un contexte spatial et temporel particulier. La mémoire épisodique implique une conscience de sa propre personne (autonoïetique, « je me souviens »), contrairement à la mémoire sémantique, qui ne nécessite que la conscience de l'objet (noïetique, « je sais que je sais ») ou la mémoire implicite, qui est pré- ou inconsciente (anoïetique).

La *mémoire non déclarative* peut être séparée en mémoire procédurale (impliquée dans l'apprentissage d'habiletés perceptive-motrices et cognitives ainsi que dans le maintien des phénomènes de conditionnements), système de représentation perceptive (impliqué dans l'identification perceptive des objets et des mots mais sans référence à leur signification, responsable des effets d'amorçage perceptif). Ce modèle schématique a été remis en cause au cours des dernières années en raison de l'existence d'interrelations nombreuses entre mémoire sémantique et mémoire épisodique et de la remise en question du critère « conscience » comme facteur discriminant au profit des mécanismes d'encodage. Les études chez les patients schizophrènes utilisent principalement des items verbaux ou visuels.

Mémoire procédurale

La mémoire procédurale correspond au savoir-faire. Elle sert à réaliser des opérations complexes motrices (conduire une voiture, faire du vélo…) et cognitives… Les tâches utilisées pour évaluer la mémoire procédurale peuvent être verbales (lecture en miroir), spatiales (assemblage d'un puzzle, Tour de Hanoï), motrices (test du rotor où le sujet poursuit et pointe une cible tournante à différentes vitesses) ou cognitive (tâche classification probabiliste selon règle inconnue, grammaire artificielle).

Quelle que soit la procédure, les patients atteints de schizophrénie auraient une capacité d'apprentissage préservée. Cependant, cette mémoire a été moins

étudiée que la mémoire épisodique. Les antipsychotiques de première génération auraient des effets négatifs sur la mémoire procédurale probablement du fait du blocage des voies dopaminergiques des ganglions de la base qui jouent un rôle déterminant dans la mémoire procédurale.

Mémoire sémantique

La mémoire sémantique concerne les concepts, le sens des mots et des symboles et leurs relations entre eux. La mémoire sémantique est épurée du contexte. C'est le savoir général sur le monde (langue, concepts, catégories, règles, faits historiques…) C'est l'accumulation d'épisodes identiques qui, répétés, finissent par former une connaissance détachée de son contexte : cette connaissance devient alors générique. Dans la schizophrénie, les déficits de la mémoire sémantique ont été décrits à l'aide de différentes tâches comme la fluence verbale, l'amorçage sémantique, les tâches de catégorisation sémantique et le traitement lexical. La taille d'effet du déficit est forte pour la fluence verbale, mais moyenne à faible pour les autres épreuves. Il a ainsi été postulé que le déficit de mémoire sémantique ne serait pas primaire mais secondaire à d'autres anomalies (déficit des fonctions exécutives par exemple) qui influencent également les performances de fluence verbale.

Mémoire épisodique

La mémoire épisodique permet la rétention des événements récents ou plus anciens en les reliant aux événements passés, expériences personnelles du sujet (de nature subjective et contextuelle) des événements que nous avons vécus. La mémoire épisodique antérograde peut être évaluée par des tests de mémorisation de mots (*California verbal learning test, Grober-Buschke*), de la reproduction d'une figure mémorisée (figure de Rey), de reconnaissance de visages (MEM III).

Les patients schizophrènes présenteraient principalement un déficit dans les stratégies d'encodage (association entre items). Ceci explique que l'apprentissage des techniques d'organisation sémantique ou la passation des épreuves par « blocs » thématiques de mots permettent une amélioration des performances. Ces perturbations associatives du réseau sémantique sont suspectées depuis les premiers travaux d'associations libres de mots (au début du XXe siècle) et seraient corrélées aux troubles du cours de la pensée ou aux hallucinations. Le déficit de mémorisation porterait ainsi davantage sur les associations de l'item avec d'autres items (autres mots, contexte…) que sur l'item en lui-même. Il a également été démontré que les patients atteints de schizophrénie présentent un trouble de la conscience autonoétique. Cette conscience subjective, indissociable de l'identité de l'individu, jouerait un rôle central dans la schizophrénie et dans les troubles mnésiques présentés.

La *mémoire explicite à long terme* est parmi les fonctions cognitives les plus altérées chez les patients atteints de schizophrénie. Ce déficit serait indépendant des autres troubles cognitifs, des effets iatrogènes et des variations symptomatiques. L'acquisition d'habilités sociales serait associée à la mémoire déclarative et le déficit en mémoire verbale est un des facteurs prédictifs les plus forts du pronostic fonctionnel des patients. Le déficit de la mémoire explicite peut être observé dès le premier épisode et persisterait au-delà. Des déficits moins prononcés ont également été observés chez les sujets à haut risque de schizophrénie et chez certains apparentés non malades de patients schizophrènes. Il s'agirait donc d'un bon marqueur endophénotypique de la schizophrénie. Au niveau neuro-anatomique, le déficit de la mémoire explicite impliquerait le cortex préfrontal et l'hippocampe.

Synthèse

Les fonctions mnésiques sont diversement touchées par la maladie. La mémoire procédurale, les apprentissages réalisés avant le début des troubles (lecture) semblent épargnés. Les troubles sont plus modérés pour la reconnaissance que pour le rappel libre. Le déficit semble en revanche comparable pour les items verbaux ou visuels.

TROUBLES DES FONCTIONS EXÉCUTIVES

Les fonctions exécutives (ou contrôle cognitif) permettent l'adaptation dynamique et la régulation du comportement en prenant en compte les *feedback* de l'environnement et les représentations internes. Ces fonctions recouvrent les processus de planification

(avant l'action), d'autorégulation (durant l'action) et de gestion des conséquences avec rétrocontrôle. Une récente méta-analyse [31] a montré que la taille de l'effet du déficit des fonctions exécutives chez les patients atteints de schizophrénie était de –1,41 comparativement aux contrôles sains et de –0,4 comparativement aux contrôles psychiatriques.

Les fonctions exécutives posent d'importants problèmes de compréhension et d'individualisation, en effet :

– les performances de nombreux tests utilisés, tel le *Wisconsin card sorting task,* dépendent en fait de nombreuses fonctions cognitives ;

– s'il semble clair qu'il existe plusieurs composantes parmi les fonctions exécutives, leurs nombres et définitions ne sont pas consensuellement déterminés ;

– les réseaux neuronaux sous-jacents semblent complexes et ne sont pas encore bien définis.

Trois composantes ont déjà été jugées suffisamment établies par le groupe de recherche CNTRICS pour pouvoir être étudiées : génération et sélection de règles, maintenance du but, ajustement dynamique. La génération et la sélection de règles dépendraient d'un circuit neuronal comprenant le cortex préfrontal dorsolatéral et les ganglions de la base. Les ganglions de la base viendraient, via les récepteurs dopaminergiques D1 ou D2, moduler les zones corticales pour modifier le niveau de la stabilité des règles choisies [45]. Lors de l'ajustement dynamique, un réseau centré sur le cortex dorsal antérieur cingulaire s'active en cas d'erreur ou de situation à risque d'erreur. Le réseau comprendrait également le cervelet, le cortex ventrolatéral préfrontal, le thalamus. La motivation serait un facteur modulateur sur ce réseau.

Les patients porteurs de schizophrénie présentent des anomalies d'activation cérébrale lors des tâches d'ajustement dynamique avec, entre autres, une activation moindre du cortex cingulaire antérieur lors des erreurs. Il existe probablement d'autres composantes comme la sélection de réponse qui jouerait un rôle central dans les tâches « doubles », pour lesquelles les patients présentant une pathologie du spectre schizophrénique (personnalité schizotypique) sont particulièrement déficitaires. Nous allons dans les paragraphes suivants détailler les principaux tests cognitifs utilisés pour évaluer ces fonctions cognitives.

Test de tri de cartes (*Wisconsin card sorting test,* WCST)

Le WCST (Berg, 1948) commence par la présentation de quatre cartes représentant chacune l'un des symboles suivants : un carré rouge, deux étoiles vertes, trois croix jaunes et quatre ronds bleus. Le sujet dispose alors d'un jeu de 128 cartes présentant diverses combinaisons de couleurs (rouge, vert, jaune ou bleu), de formes (carré, étoile, croix ou rond) et de nombres (1, 2, 3 ou 4). On lui demande de placer successivement chacune de ces cartes réponses au-dessous d'une des quatre cartes cibles, les cartes devant être appariées selon l'une des trois catégories (couleur, forme ou nombre) ; un *feedback* de l'écran indique si les réponses sont correctes ou non. Le principe de classement des cartes change chaque fois que dix bonnes réponses consécutives sont données. La procédure est ainsi répétée jusqu'à ce que six catégories aient été réalisées avec succès.

Les indices classiquement retenus pour l'évaluation sont : le nombre de catégories réalisées (normalement six) et le pourcentage d'erreurs par persévération.

Les performances des patients atteints de schizophrénie au WCST sont mauvaises et ne sont pas améliorées par l'entraînement. Ce déficit est interprété comme étant une mauvaise capacité de résolution de problèmes et non comme un déficit cognitif spécifique. En effet, la bonne réalisation du WCST fait appel à plusieurs fonctions cognitives : être capable de reconnaître le critère d'appariement, de s'en souvenir en appariant, de se rappeler le résultat de sa dernière réponse et de répondre au *feedback* en ajustant sa stratégie. Comme nous l'avons déjà dit, un déficit de mémoire de travail ou attentionnel peut expliquer des performances dégradées au test.

Test de catégorisation (*Category test*) de Halstead et Reitan

Ce test permet d'évaluer les processus de catégorisation et fait partie de la batterie d'évaluation neuropsychologique de Halstead et Reitan (1995). Ce test est composé de 208 items répartis en 7 subtests et fait appel à l'élaboration de concepts complexes et au raisonnement abstrait. Les items sont des dessins ou des figures géométriques qui doivent évoquer chez le sujet un chiffre (1, 2, 3 ou 4) selon une règle que l'on ne

lui indique pas et qu'il doit découvrir. Par exemple, dans la version informatisée, si l'écran affiche III en chiffres romains, la réponse attendue est 3. Si l'écran affiche 2 carrés, la réponse attendue est 2. Si l'écran affiche 2 carrés, 1 rond et 1 carré, la réponse attendue est 3 car la figure qui diffère des autres est en troisième position, etc. Après chaque réponse du sujet, le logiciel lui indique si sa réponse était bonne ou pas.

C'est de ce *feedback* que le sujet doit inférer la règle à appliquer pour répondre correctement. Il permet par l'analyse des notes et des erreurs à ces items de calculer un index de persévération et un index de mémorisation.

Les patients atteints de schizophrénie ont des difficultés considérables dans la réalisation de ce test et les patients qui ont des difficultés particulières avec le WCST ont également des performances très altérées au cours de ce test de catégorisation. Cependant, la longue durée de passation de ce test (30 à 60 minutes) constitue une limite majeure qui pourrait expliquer le peu de travaux de recherche avec ce test chez les patients porteurs de schizophrénie.

Tests de fluence verbale

Dans les tests de fluence verbale, il est demandé aux sujets de produire des mots qui sont compatibles avec plusieurs exigences conceptuelles différentes. La capacité à énoncer des mots en un temps donné constitue le principe commun à ces tests. On distingue classiquement :

• La *fluence catégorielle ou sémantique*, consistant à donner des mots d'une même catégorie : fruits, couleurs, animaux... La durée de l'épreuve est d'une minute. Le score est le nombre de noms d'animaux évoqués ; les noms répétés ne comptent qu'une fois et il faut enlever un point pour tout nom n'appartenant pas à la catégorie demandée. Une fluence verbale supérieure à quinze pour les mots d'une catégorie est considérée comme normale.

• La *fluence phonologique ou alphabétique*, consistant à donner des mots commençant par une même lettre (par exemple la lettre F : fleur, fruit, farine…) et qui ne doit pas être confondue avec la fluidité ou le flux verbal, correspondant au débit verbal, à la vitesse de l'expression. La durée de l'épreuve est d'une minute et le score est le nombre de mots évoqués commençant par la lettre cible. Une fluence verbale supérieure à dix pour les noms commençant par une lettre courante est considérée comme normale. En général, la fluence verbale alphabétique est plus précocement atteinte que la fluence catégorielle. Certains tests de fluence verbale utilisent des recherches séquentielles de la mémoire lexicale. Par exemple, citer des articles du supermarché rayon par rayon (aliments congelés, puis produits en bouteille). Les patients atteints de schizophrénie ont d'importantes altérations de la fluence verbale et ce déficit serait plus important pour la fluence catégorielle (taille de l'effet = 1,23) que pour la fluence alphabétique (taille de l'effet = 1,01) [3]. Il a été montré qu'il existait un pattern d'activation cérébrale lors d'une tâche de fluence phonologique spécifique des patients schizophrènes qui se distingue à la fois des sujets sains mais également, dans cette étude, des patients bipolaires. Il faut enfin noter que les compétences utilisées pour réaliser ces tests sont multiples ; chez les volontaires sains les performances sont corrélées à la vitesse de traitement, tandis que chez les patients schizophrènes la mémoire de travail influence fortement le niveau de performance.

Trail making test

Le *Trail making test* (Tableau 14-V) fait partie de la batterie neuropsychologique originale de Halstead-Reitan. Ce test évalue, avec une contrainte temporelle, la vitesse psychomotrice, l'attention sélective, la flexibilité mentale, la reconnaissance des symboles et le *tracking* visuel (Selz, 1981). Il est composé de deux tâches de « *tracking* », une avec des nombres (*Trail making A*, TM-A) et une avec des lettres et des nombres (*Trail making B*, TM-B). D'abord, le sujet doit relier des cercles contenant des chiffres dans un ordre croissant de 1 à 25 (TM-A) ; puis il doit relier des cercles dans l'ordre en alternant des nombres et des lettres (TM-B, exemple « 1 (A (2 (B (3 (C (4 (D (… »). La partie A mesure la vitesse psychomotrice avec des exigences conceptuelles simples, tandis que la partie B mesure la capacité à alterner entre deux ensembles différents d'exigences simultanées.

Les patients atteints de schizophrénie sont plus lents que les individus sains sur toutes les composantes de ce test, peut-être encore davantage pour la partie B que pour la partie A.

Test de Stroop

Le test de Stroop (*voir* Tableau 14-V) est considéré comme un test des fonctions exécutives du fait de l'implication des capacités d'inhibition. En effet,

TABLEAU 14-V. – Outils d'évaluation de la cognition.

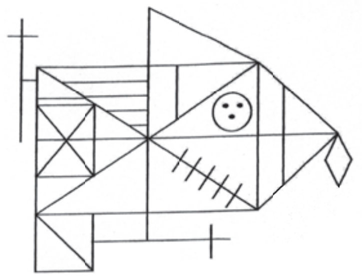
Domaine testé	*Test*	*Description*
Mémoire et apprentissage verbaux		
	Logical memory WMS-R	Répétition immédiate et après 30 minutes d'une courte histoire
	Paired associates WMS-R	Rappel de 5 paires de mots immédiat et après 30 minutes de délai
	California verbal learning test (CVLT)	Présentation orale d'une liste (A) de 16 mots avec 5 répétitions puis présentation d'une liste de 16 mots (interférence) avec une répétition puis rappel de la liste A immédiat et à 20 minutes de délai
	Hopkins verbal learning test (HVLT)[1]	Présentation d'une liste de mots répétés à trois reprises. Rappel immédiat, puis tâche d'interférence (stroop), rappel différé (20 minutes) puis reconnaissance
	Rey auditory verbal learning test (RVLT)	Les participants reçoivent une liste de 15 mots répétés sur cinq essais différents et sont priés de les répéter. Une autre liste de 15 mots indépendants est donnée et le sujet doit répéter la liste originale de 15 mots et puis de nouveau après 30 minutes
Mémoire et apprentissage visuels		
	Buschke-list learning test multiple-trial list-learning task	
	Rey-Osterreith complex figures test	Reproduction de la figure à 3 puis 30 minutes 
	Visual reproduction WMS-R	Présentation de 5 figures pendant 10 secondes, reproduction immédiate et à 25 minutes
	Benton visual memory test (BVMT)	Présentation de 10 figures puis reproduction
	Hooper visual orientation test	Identification d'objets dont les parties ont été découpées
	Brief visuospatial memory test – revised (BVMT-R™)[1]	Reproduction de 6 figures géométriques
Mémoire de travail		
	Digit span forward (WAIS)	Répétition de chiffres
	Digit span backwards (WAIS)	Répétition de chiffres dans l'ordre inverse
	Spatial span (WMS®-III)[1]	Pointer des items dans l'ordre montré par l'examinateur
	Letter-number span (WMS®-III)[1]	Répétition de chiffres et lettres dans l'ordre alphabétique ou numérique

TABLEAU 14-V. – *(suite)*.

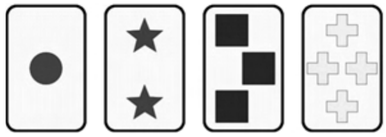
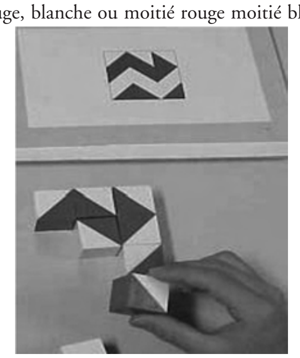
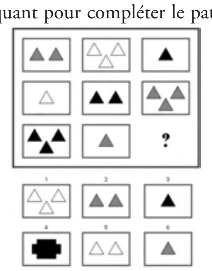
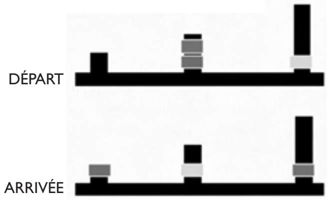
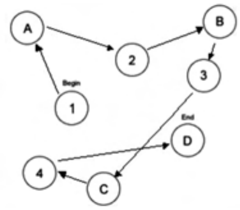
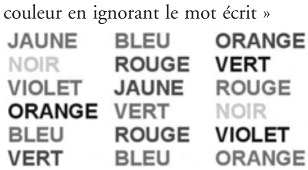
Domaine testé	*Test*	*Description*
	Letter-number sequencing (WAIS-III)[1]	Répétition de lettres
	N-back	Demander au sujet de se rappeler, sur une série alphanumérique, les items précédant le(s) dernier(s) item(s) selon un nombre prédéfini
Raisonnement et résolution de problème		
	Wisconsin card sorting test (WCST)	Appariement de cartes selon règles changeantes (après 10 bonnes réponses consécutives) 
	Block design (WAIS)	La personne évaluée est tenue de reproduire une figure à partir du cube aux faces : rouge, blanche ou moitié rouge moitié blanche 
	Raven's progressive matrices	Identifier l'item manquant pour compléter le pattern 
	Neuropsychological assessment battery® (NAB®) : Mazes[1]	7 labyrinthes
	Tower of London	Passer de la configuration de départ à celle d'arrivée en le moins de déplacement possible 

TABLEAU 14-V. – *(suite).*

Domaine testé	*Test*	*Description*
Vitesse de traitement		
	Trail making test A[1] *et B*	Partie A : relier des chiffres dans l'ordre Partie B : relier chiffre et nombres dans l'ordre de façon alternatif 
	Stroop test (color-word)	Test de Stroop, condition d'interférence couleur/mot. « Consigne : dénommer la couleur en ignorant le mot écrit » 
	Finger-tapping test	Demander au sujet de taper avec l'index sur un levier le plus vite possible
	Digit symbol (WAIS) (version *Brief assessment of cognition in schizophrenia (BACS)*[1]	Il se compose de chiffres associés à des symboles par paire. Le sujet doit ensuite écrire le symbole correspondant sous chaque chiffre
	Category fluency: animal naming[1]	Citer le plus grand nombre d'animaux différents en 1 minute
	Controlled oral world association test	Énoncer le maximum de mots commençant par une lettre (A, F, S) en 1 minute
	Chicago word fluency test	Idem avec les lettres F puis C
Attention		
Attention soutenue	*Continuous performance test* (CPT) [1]	Demander au sujet de cliquer lorsque le stimulus cible est présenté
Attention sélective, traitement rapide	*Span of apprehension* (SOA)	Présentation tachyscopique d'items alphabétiques et rappel à choix forces (présence de la lettre T ou F)
Attention sélective	*Digit span distractibility test*	Écoute de chiffre avec oui sans distracteur puis rappel des chiffres
Attention partagée	*Dual task*	Passation de deux épreuves simultanées

[1] Tests inclus dans la batterie MCCB®.

l'effet « Stroop » correspond à une augmentation du temps d'exécution dans une situation (exemple : dénomination d'une couleur d'impression) où le sujet doit inhiber une conduite automatique (exemple : lecture). Cet effet est observable chez les sujets sains ayant acquis la lecture et il est moindre chez les lecteurs débutants. Dans la première partie, le sujet doit lire le plus vite possible une liste de noms de couleurs (exemple : rouge, bleu ou vert) écrits avec une encre noire (condition neutre). Dans la deuxième partie, on présente au sujet une série de formes colorées (mots neutres ou suite de x) en lui demandant de nommer le plus vite possible les couleurs. Dans la troisième partie, la condition d'interférence, le sujet doit nommer le plus vite possible les couleurs dans des mots qu'il voit, tandis que ces mots sont des noms d'autres couleurs (exemple bleu écrit en vert). Dans cette condition, le sujet doit donc ignorer le mot et nommer uniquement la couleur d'impression. Cette condition finale est l'une de celles qui tendent à produire des effets d'interférence et où la latence des réponses et les taux d'erreurs augmentent. En revanche, la latence diminue lorsque le mot indique

une couleur identique à la couleur d'impression (bleu écrit en bleu), c'est l'effet de facilitation.

Les patients atteints de schizophrénie ont plus de difficultés avec ce test que les individus sains, avec une augmentation de la latence et du taux d'erreurs. Les anomalies observées reflètent une exagération de l'effet d'interférence. Il est important de noter que les sujets sains, contrairement aux patients schizophrènes, n'ont pas de difficultés à réaliser le WCST ou les tests de catégorisation alors qu'ils sont sensibles à l'effet Stroop. L'effet Stroop représente donc une composante exécutive assez spécifique : l'inhibition.

Tests des tours

Il existe une grande variété de tests de la tour dont la réalisation nécessite une planification des mouvements dans le cadre d'un ensemble de restrictions et ce dans le but de réaliser un déplacement d'objets d'une position à une autre. Les versions les plus connues du test de la tour sont : Londres, Hanoï et Toronto.

Pour la *tour de Londres*, on présente au sujet deux planches surmontées chacunes de trois tiges de hauteur différente (*voir* Tableau 14-V). Sur ces tiges sont enfilées trois boules de couleur différente. Les boules occupent des positions différentes sur les deux supports. La tâche du sujet est de disposer les boules se trouvant sur le support « départ » afin qu'elles occupent les mêmes positions que sur le support « arrivée ». À cette fin, il doit tenir compte de quatre règles : 1) il ne peut prendre qu'une seule boule à la fois ; 2) chaque boule sortie de sa tige doit être placée sur une tige avant de prendre la boule suivante ; 3) il ne peut pas y avoir plus de boule sur une tige que la hauteur de la tige (une boule sur la petite tige, deux boules sur la tige moyenne et trois boules sur la grande tige) ; 4) il faut résoudre le problème en faisant le moins de déplacements de boules possible.

Les problèmes se définissent par le nombre de mouvements minimums nécessaires pour leur résolution, nombre qui varie de 1 à 8. Une planification efficace préalable pourrait réduire le nombre total de mouvements effectués plutôt qu'une série d'essais et d'échecs de manipulations. Les problèmes de la tour de Londres sont des problèmes de changement d'état. À chaque déplacement effectué par le sujet, il passe d'un état du problème à un autre état du problème. Ainsi, dans le test de la tour de Londres, la restriction porte sur le nombre d'objets qui peuvent être placés sur chacun des trois supports, variant d'un sur l'extrême droite à trois sur la gauche et qui est le point de départ.

Dans le test de la *tour de Hanoï*, les objets varient en taille et l'objet le plus grand ne peut être placé sur un plus petit.

Enfin, dans le test de la *tour de Toronto*, la variation porte sur la couleur. Les versions les plus raffinées sont celles où il n'y a aucun mouvement des objets, où on montre au sujet différentes dispositions d'objets, à un moment donné et où on lui demande le nombre de mouvements à effectuer pour aller du point A au point B. Cette version pourrait refléter une pure mesure de la planification puisqu'elle permet d'éviter les difficultés uniquement liées à la manipulation physique des objets.

Les patients atteints de schizophrénie présentent des déficits notables dans les tests de la tour. Ils font plus de mouvements et peuvent même totalement échouer au test de la tour et ce quelle que soit la version. Cependant, ces tests, même s'ils ont des points communs, peuvent donner des résultats discordants, peut-être du fait de la mise en œuvre de processus cognitifs différents. Ainsi, une nouvelle version de la tour de Hanoï a dû être mise au point, elle présente une validité convergente meilleure (0,53) avec le test la tour de Londres. Les patients souffrant de schizophrénie montrent une hypoactivation préfrontale par rapport au sujet sain lors de la réalisation de ce type de tâche.

Corrélats cliniques des déficits exécutifs

Les déficits des fonctions exécutives peuvent avoir des répercussions importantes dans le fonctionnement quotidien et dans les interactions sociales. Par exemple, la flexibilité mentale est importante pour les processus d'adaptation en fonction des changements de situation. De même, se concentrer sur une activité nécessite une inhibition des informations superflues qui sont présentes dans notre environnement (bruit, discussion…).

L'incapacité fonctionnelle engendrée par un tel déficit est parfois nettement plus importante que ne laisserait suggérer le quotient intellectuel. Au niveau symptomatique, les déficits des fonctions exécutives sont souvent associés à un trouble de la conscience de la maladie, aux troubles du cours de la pensée et aux symptômes négatifs. De plus, le déficit des fonctions

exécutives pourrait retentir sur d'autres fonctions cognitives comme la mémoire de travail, l'attention.

Cognition sociale

La cognition sociale peut être définie comme l'ensemble des opérations mentales qui sous-tendent les interactions sociales et comprend donc la perception, l'interprétation, l'élaboration de réponse aux intentions, dispositions et comportements d'autrui [20].

Au cours des quinze dernières années, de nombreux travaux ont utilisé les concepts et approches de la cognition sociale afin de tenter d'explorer les anomalies dans l'interaction interpersonnelle présentées par les patients schizophrènes. Cinq domaines de cognition sociale ont été isolés de façon consensuelle : théorie de l'esprit (capacité à inférer les états mentaux d'autrui) ; perception sociale (identification des rôles, règles et contextes sociaux) ; connaissances sociales ou schéma social (connaissance des rôles, règles sociales) ; biais d'attribution (inférences causales) ; traitement émotionnel (repérage, identification, utilisation des émotions). Ces cinq domaines présentent des recouvrements non négligeables qui seront probablement précisés dans l'avenir. Les domaines qui ont été le plus largement étudiés chez les patients schizophrènes sont l'inférence d'état mentaux et la perception des émotions.

Les principales questions abordées sont les suivantes : les troubles des cognitions sociales peuvent-ils expliquer certains symptômes ou le pronostic fonctionnel ? Ces anomalies sont-elles constantes (trait) ou fluctuantes (état) ? Les substrats neuronaux des cognitions sociales sont-ils différents de ceux des cognitions non sociales ?

Théorie de l'esprit *(ToM : Theory of mind)*

Différentes tâches ont été créées pour tenter de mesurer la capacité à inférer des états mentaux chez autrui. Les mesures les plus fréquemment utilisées sont :

– la *false-belief task*, qui consiste par un récit ou une série d'images à évaluer la capacité du sujet à inférer la croyance d'un personnage qui est en contradiction avec la réalité représentée ;

– la *hinting task*, qui consiste à l'interprétation de phrases ayant un sens « sous-entendu » ;

– le *eyes test*, qui consiste à inférer un état mental à partir d'une image d'un regard.

Une méta-analyse récente de la littérature conclut à une différence significative avec une taille d'effet importante (d = 0,90 à 1,08) entre les performances de sujets schizophrènes et celles de sujets contrôles [4].

Perception des émotions

Les processus de perception des émotions ont principalement été explorés chez les patients souffrant de schizophrénie à travers les performances de reconnaissance des émotions faciales. Les tâches utilisées impliquent l'utilisation d'images de visage exprimant les six émotions primaires (joie, surprise, tristesse, peur, colère, dégoût) ; l'identification et la discrimination par l'utilisation de technique de modifications progressives des visages (*morphing*) des émotions peuvent ainsi être évaluées.

Les patients souffrant de schizophrénie présenteraient un déficit dans l'identification et la discrimination ; ce déficit pourrait être spécifique des émotions négatives ou généralisé aux émotions à valence positive et négative.

Biais d'attribution

Ils peuvent être évalués par l'*Internal personal situational attributions questionnaire* ou *Ambiguous intentions hostility questionnaire*, qui possèdent des qualités psychométriques correctes.

De nombreuses interrogations méthodologiques persistent cependant : auto-évaluation ou hétéro-évaluation ? Modifications des styles d'attributions par des facteurs situationnels ? Une tendance à l'attribution personnelle externe des événements négatifs a été classiquement décrite chez les patients schizophrènes. Celle-ci pourrait être corrélée plus spécifiquement à la symptomatologie positive particulièrement les idées délirantes de persécutions.

Relation aux cognitions non sociales, à la symptomatologie, au pronostic fonctionnel

Un des objectifs de recherche actuelle sur la schizophrénie est de tenter d'identifier les facteurs qui

déterminent le handicap fonctionnel dans la vie réelle afin de concentrer les actions thérapeutiques sur ces facteurs. La cognition sociale semble être un facteur déterminant du handicap des patients ; il semble davantage déterminant que les cognitions non sociales ou la symptomatologie négative [13].

La cognition sociale occupe probablement une position intermédiaire de médiateur entre les cognitions non sociales et le fonctionnement social. Il existerait probablement un recouvrement entre les cognitions sociales et non sociales dont le degré reste à déterminer [20]. Cependant, la séparation des deux domaines reste pour les experts à conserver car heuristique. Les rapports entre symptômes négatifs et perturbations des cognitions sociales restent peu précisés ; mais il semble également exister un recouvrement partiel entre les deux concepts.

Certaines anomalies spécifiques de la cognition sociale pourraient à l'avenir aider à la mise en évidence et à la compréhension des mécanismes à l'œuvre dans les symptômes négatifs.

Concernant les symptômes positifs, Frith fut le premier à émettre des hypothèses tentant de les relier à des anomalies des cognitions sociales [17].

Un modèle plus complet associant anomalies cognitives (théorie de l'esprit, fonctions exécutives, style de raisonnement avec tendance à « sauter » sur les conclusions) et des particularités affectives (faible estime de soi, pessimisme) a été proposé pour tenter de décrire les mécanismes produisant les idées délirantes. Les différentes anomalies des cognitions sociales observées semblent être retrouvées à tous les stades de la maladie [21] de façon stable. Elles sont également retrouvées chez les apparentés de premier degré et chez les personnes présentant des traits prononcés de schizotypie.

Conclusions et perspectives d'avenir

L'étude des troubles des fonctions cognitives constitue donc un domaine de recherche devenu incontournable et central du fait de son importance clinique et de la place intermédiaire entre signes cliniques et substratum neurobiologique qu'ils occupent dans les nouvelles approches de recherche translationnelle neuroscientifique. Malgré la pertinence de ces approches et le grand nombre de résultats publiés, il convient de rester prudent et modeste car la complexité de l'expression de la schizophrénie reste appréhendée de façon incomplète. Ainsi, les déficits cognitifs ne parviennent à expliquer qu'environ 15 à 25 % du handicap présenté par les patients [16] ; plus des trois quarts de la variance ne pourraient s'expliquer que par d'autres facteurs que les troubles cognitifs ou les symptômes. L'absence d'*insight* serait également davantage corrélée à certains traits de personnalité qu'aux déficits neurocognitifs.

Ainsi, il apparaît, plus que jamais, important d'appréhender les patients dans leur globalité et leur individualité afin de tenter de modifier les facteurs générant le handicap, qu'ils soient sociaux (stigmatisation), familiaux ou individuels. Il semblerait en effet qu'à un niveau individuel d'autres facteurs tels que les stratégies de *coping*, une perturbation qualitative profonde de la participation intuitive et spontanée de la vie sociale, mal capturée par une approche déficitaire du trouble, joueraient un rôle déterminant dans les perturbations du fonctionnement social [53].

Références

1. Antonova E, Sharma T, Morris R, Kumari V. The relationship between brain structure and neurocognition in schizophrenia : a selective review. Schizophr Res, 2004, *70* : 117-145.
2. Barch DM, Keefe RSE. Anticipating DSM-5 : opportunities and challenges for cognition and psychosis. Schizophr Bull, 2010, *36* : 43-47.

2bis. Bilder RM, Goldman RS, Robinson D et al. Neuropsychology of first-episode schizophrenia : initial characterization and clinical correlates. Am J Psychiatry, 2000, *157 (4)* : 549-559.

3. Bokat CE, Goldberg TE. Letter and category fluency in schizophrenic patients : a meta-analysis. Schizophr Res, 2003, *64* : 73-78.
4. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Theory of mind impairment in schizophrenia : meta-analysis. Schizophr Res, 2009, *109* : 1-9.
5. Bora E, Yücel M, Pantelis C. Neurocognitive markers of psychosis in bipolar disorder : a meta-analytic study. J Affect Disord, 2010, *127* : 1-9.
6. Bowie CR, Leung WW, Reichenberg A et al. Predicting schizophrenia patients'real-world behavior with specific neuropsychological and functional capacity measures. Biol Psychiatry, 2008, *63* : 505-511.
7. Bozikas VP, Andreou C. Longitudinal studies of cognition in first episode psychosis : a systematic review of the literature. Aust N Z J Psychiatry, 2011, *45* : 93-108.
8. Brébion G, Bressan RA, Pilowsky LS, David AS. Depression, avolition, and attention disorders in patients with

schizophrenia : associations with verbal memory efficiency. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2009, *21* : 206-215.
9. BRUNELIN J, COMBRIS M, POULET E et al. Source monitoring deficits in hallucinating compared to non-hallucinating patients with schizophrenia. Eur Psychiatry, 2006, *21* : 259-261.
10. BUCHANAN RW, DAVIS M, GOFF D et al. A summary of the FDA-NIMH-MATRICS workshop on clinical trial design for neurocognitive drugs for schizophrenia. Schizophr Bull, 2005, *31* : 5-19.
11. COOLS R, D'ESPOSITO M. Inverted-u-shaped dopamine actions on human working memory and cognitive control. Biol Psychiatry, 2011, *69* : e113-125.
12. CORNBLATT BA, KEILP JG. Impaired attention, genetics, and the pathophysiology of schizophrenia. Schizophr Bull, 1994, 20 : 31-46.
13. COUTURE SM, GRANHOLM EL, FISH SC. A path model investigation of neurocognition, theory of mind, social competence, negative symptoms and real-world functioning in schizophrenia. Schizophr Res, 2011, *125* : 152-160.
14. D'SOUZA MS, MARKOU A. Schizophrenia and tobacco smoking comorbidity : nAChR agonists in the treatment of schizophrenia-associated cognitive deficits. Neuropharmacology, 2011, sous presse.
15. DICKINSON D, RAMSEY ME, GOLD JM. Overlooking the obvious : a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry, 2007, *64* : 532-542.
16. FETT A-KJ, VIECHTBAUER W, DOMINGUEZ M-de-G et al. The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia : a meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev, 2011, *35* : 573-588.
17. FRITH CD. Neuropsychologie cognitive de la schizophrénie. Paris, Presses Universitaires de France, 1996, 208 pages.
18. GILMOUR G, DIX S, FELLINI L et al. NMDA receptors, cognition and schizophrenia - Testing the validity of the NMDA receptor hypofunction hypothesis. Neuropharmacology, 2011, sous presse.
19. GREEN MF, KERN RS, BRAFF DL, MINTZ J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia : are we measuring the « right stuff » ? Schizophr Bull, 2000, *26* : 119-36.
20. GREEN MF, PENN DL, BENTALL R et al. Social cognition in schizophrenia : an NIMH workshop on definitions, assessment, and research opportunities. Schizophr Bull, 2008, *34* : 1211-1220.
21. GREEN MF, BEARDEN CE, CANNON TD et al. Social cognition in schizophrenia, part 1 : performance across phase of illness. Schizophr Bull, 2011, sous presse.
22. GREENWOOD TA, BRAFF DL, LIGHT GA et al. Initial heritability analyses of endophenotypic measures for schizophrenia : the consortium on the genetics of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry, 2007, *64* : 1242-1250.
23. HAENSCHEL C, LINDEN D. Exploring intermediate phenotypes with EEG : working memory dysfunction in schizophrenia. Behav Brain Res, 2011, *216* : 481-495.
24. HARTBERG CB, SUNDET K, RIMOL LM et al. Subcortical brain volumes relate to neurocognition in schizophrenia and bipolar disorder and healthy controls. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2011, *35* : 1122-1130.
25. HARVEY PD, HELLDIN L, BOWIE CR et al. Performance-based measurement of functional disability in schizophrenia : a cross-national study in the United States and Sweden. Am J Psychiatry, 2009, *166* : 821-827.
26. HARVEY PD, REICHENBERG A, BOWIE CR et al. The course of neuropsychological performance and functional capacity in older patients with schizophrenia : influences of previous history of long-term institutional stay. Biol Psychiatry, 2010, *67* : 933-939.
27. HEATON RK, GLADSJO JA, PALMER BW et al. Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry, 2001, *58* : 24-32.
28. HEINRICHS RW, ZAKZANIS KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia : a quantitative review of the evidence. Neuropsychology, 1998, *12* : 426-45.
29. HEINRICHS RW, MILES AA, SMITH D et al. Cognitive, clinical, and functional characteristics of verbally superior schizophrenia patients. Neuropsychology, 2008, *22* : 321-328.
30. HOLTHAUSEN EA, WIERSMA D, SITSKOORN MM et al. Schizophrenic patients without neuropsychological deficits : subgroup, disease severity or cognitive compensation ? Psychiatry Research, 2002, *112* : 1-11.
31. JOHNSON-SELFRIDGE M, ZALEWSKI C. Moderator variables of executive functioning in schizophrenia : meta-analytic findings. Schizophr Bull, 2001, *27* : 305-16.
32. KEEFE RSE, BILDER RM, HARVEY PD et al. Baseline neurocognitive deficits in the CATIE schizophrenia trial. Neuropsychopharmacology, 2006, *31* : 2033-2046.
33. KEEFE RS, FENTON WS. How should DSM-5 criteria for schizophrenia include cognitive impairment ? Schizophr Bull, 2007, *33* : 912-920.
34. KERN RS, GOLD JM, DICKINSON D et al. The MCCB impairment profile for schizophrenia outpatients : results from the MATRICS psychometric and standardization study. Schizophr Res, 2011, *126* : 124-131.
35. KRABBENDAM L, ARTS B, VAN OS J, ALEMAN A. Cognitive functioning in patients with schizophrenia and bipolar disorder : a quantitative review. Schizophr Res, 2005, *80* : 137-149.
36. KURTZ MM, TOLMAN A. Neurocognition, insight into illness and subjective quality-of-life in schizophrenia : what is their relationship ? Schizophr Res, 2011, *127* : 157-162.
37. LAVIOLETTE SR. Dopamine modulation of emotional processing in cortical and subcortical neural circuits : evidence for a final common pathway in schizophrenia ? Schizophr Bull, 2007, *33* : 971-981.
38. LESH TA, NIENDAM TA, MINZENBERG MJ, Carter CS. Cognitive control deficits in schizophrenia : mechanisms and meaning. Neuropsychopharmacology, 2011, *36* : 316-338.
39. LIPSKAYA L, JARUS T, KOTLER M. Influence of cognition and symptoms of schizophrenia on IADL performance. Scand J Occup Ther, 2011, *8* : 180-187.

40. LYSAKER PH, WICKETT A, DAVIS LW. Narrative qualities in schizophrenia : associations with impairments in neurocognition and negative symptoms. J Nerv Ment Dis, 2005, *193* : 244-249.
41. MESHOLAM-GATELY RI, GIULIANO AJ, GOFF KP et al. Neurocognition in first-episode schizophrenia : a meta-analytic review. Neuropsychology, 2009, *23* : 315-336.
42. MISHARA AL, GOLDBERG TE. A meta-analysis and critical review of the effects of conventional neuroleptic treatment on cognition in schizophrenia : opening a closed book. Biological Psychiatry, 2004, *55* : 1013-1022.
43. NAM HJ, KIM N, PARK T et al. Cognitive profiles of healthy siblings of schizophrenia patients : Application of the cognitive domains of the MATRICS consensus battery. World J Biol Psychiatry, 2009, *10* : 452-460.
44. NIEUWENSTEIN MR, ALEMAN A, DE HAAN EHF. Relationship between symptom dimensions and neurocognitive functioning in schizophrenia : a meta-analysis of WCST and CPT studies. J Psychiatr Res, 2001, *35* : 119-125.
45. O'REILLY RC, HERD SA, PAULI WM. Computational models of cognitive control. Curr Opin Neurobiol, 2010, *20* : 257-261.
46. PROUTEAU A, VERDOUX H, BRIAND C et al. Self-assessed cognitive dysfunction and objective performance in outpatients with schizophrenia participating in a rehabilitation program. Schizophr Res, 2004, *69* : 85-91.
47. RABIN RA, ZAKZANIS KK, GEORGE TP. The effects of cannabis use on neurocognition in schizophrenia : A meta-analysis. Schizophr Res, 2011, *128* : 111-116.
48. SAOUD M, D'AMATO T, GUTKNECHT C et al. Neuropsychological deficit in siblings discordant for schizophrenia. Schizophr Bull, 2000, *26* : 893-902.
49. SCHRETLEN DJ, CASCELLA NG, MEYER SM et al. Neuropsychological functioning in bipolar disorder and schizophrenia. Biol Psychiatry, 2007, *62* : 179-186.
50. STEPHAN KE, FRISTON KJ, FRITH CD. Dysconnection in schizophrenia : from abnormal synaptic plasticity to failures of self-monitoring. Schizophr Bull, 2009, *35* : 509-527.
51. STIP E, CARON J, RENAUD S, PAMPOULOVA T et al. Exploring cognitive complaints in schizophrenia : the subjective scale to investigate cognition in schizophrenia. Compr Psychiatry, 2003, *44* : 331-340.
52. TOLMAN AW, KURTZ MM. Neurocognitive predictors of objective and subjective quality of life in individuals with schizophrenia : a meta-analytic investigation. Schizophr Bull, 2010.
53. URFER-PARNAS A, MORTENSEN EL, PARNAS J. Core of schizophrenia : estrangement, dementia or neurocognitive disorder ? Psychopathology, 2010, *43* : 300-311.
54. URSU S, KRING AM, GARD MG et al. Prefrontal cortical deficits and impaired cognition-emotion interactions in schizophrenia. Am J Psychiatry, 2011, *168* : 276-285.
55. VENTURA J, HELLEMANN GS, THAMES AD et al. Symptoms as mediators of the relationship between neurocognition and functional outcome in schizophrenia : a meta-analysis. Schizophr Res 2009, *113* : 189-199.
56. VENTURA J, CIENFUEGOS A, BOXER O, BILDER R. Clinical global impression of cognition in schizophrenia (CGI-CogS) : reliability and validity of a co-primary measure of cognition. Schizophr Res, 2008, *106* : 59-69.
57. WEXLER B, ZHU H, BELL M et al. Neuropsychological near normality and brain structure abnormality in schizophrenia. American Journal of Psychiatry, 2009, *166* : 189-195.
58. WOODBERRY KA, GIULIANO AJ, SEIDMAN LJ. Premorbid IQ in schizophrenia : a meta-analytic review. American Journal of Psychiatry, 2008, *165* : 579-587.
59. WOODWARD ND, PURDON SE, MELTZER HY, ZALD DH. A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. Int. J. Neuropsychopharmacol 2005, 8 : 457-472.
60. ZANELLI J, REICHENBERG A, MORGAN K et al. Specific and generalized neuropsychological deficits : a comparison of patients with various first-episode psychosis presentations. Am J Psychiatry, 2010, *167* : 78-85.

15

SCHIZOPHRÉNIES ET COMORBIDITÉS PSYCHIATRIQUES

R. Richieri, M. Adida et C. Lançon

La schizophrénie est un trouble rarement isolé en clinique. Elle est fréquemment associée soit à d'autres troubles psychiatriques (anxiété, dépression…), soit aux addictions (alcool, tabac…), soit à des troubles somatiques (maladies cardiovasculaires, cancers…). Pour expliquer la fréquence de ces associations, des hypothèses très diverses sont avancées, allant du biais méthodologique (plus les troubles sont comorbides plus les personnes demandent des soins…) au phénomène de hasard [13]. Ces troubles pourraient également être la conséquence de l'un et de l'autre. Les troubles anxieux et les troubles dépressifs sont aussi clairement reconnus comme des manifestations prodromiques des troubles schizophréniques [17]. Pour certains auteurs enfin, ces troubles pourraient être l'expression d'un trouble commun correspondant à différents phénotypes [16].

De manière plus générale, si la schizophrénie est fréquemment associée à d'autres troubles psychiatriques, les pathologies associées (psychiatriques, addictives et/ou somatiques) sont, malheureusement pour la santé des personnes recevant ce diagnostic, peu évaluées (voire négligées) et peu prises en charge [13]. Ceci est très préjudiciable pour la santé des patients et leur espérance de vie, qui reste malgré les progrès accomplis toujours aussi effroyablement réduite.

Parmi les nombreux troubles « comorbides » avec le diagnostic de schizophrénie, nous en avons retenu trois principaux : les troubles thymiques, l'état de stress post-traumatique (PTSD) et le trouble obsessionnel. Leurs associations avec les troubles schizophréniques, en dehors de leur extrême fréquence, ont à la fois des implications théoriques, cliniques, thérapeutiques.

TROUBLES THYMIQUES ET SCHIZOPHRÉNIES

La grande majorité des études épidémiologiques retrouve une association fréquente et élevée (entre 10 et 70 %) entre troubles schizophréniques et troubles anxiodépressifs [27]. Une prévalence de l'ordre de 30 % peut être considérée comme une médiane raisonnable [23]. Plusieurs paramètres peuvent expliquer ces écarts importants suivant les études : confusion entre dépression et dysphorie, instruments d'évaluation variables d'une étude à l'autre, manque de spécificité des outils de mesure de la dépression, inclusions des patients à différentes phases de la maladie (phase processuelle, phase chronique…), taille des échantillons généralement faible, type et durée des traitements psychotropes (confusion avec les effets extrapyramidaux des neuroleptiques…). Les hypothèses explicatives pour rendre compte de l'apparition de ces manifestations thymiques au cours de l'évolution de la schizophrénie sont multiples : effets secondaires des médicaments neuroleptiques (dépression akinétique), « réactions » face à la maladie et ses conséquences (syndrome de démoralisation), dépression « révélée » ou partie intégrante de la maladie [20].

Une des questions principales soulevées par cette « comorbidité » reste la *nature du trouble des émotions* associé aux troubles schizophréniques. Il semble que différents troubles des émotions puissent coexister chez un même patient souffrant de schizophrénie (anxiété,

dysphorie, dépression…). Les études publiées sur le sujet différencient rarement les troubles des émotions des troubles de l'humeur. Il est souvent fait une confusion entre anxiété, dépression et dysphorie lorsque l'on évoque ces comorbidités. Pour Starcevic [28], la dysphorie est un état émotionnel particulier (déplaisant, négatif et complexe), caractérisé par un sentiment intense de malaise accompagné d'une tension interne ou d'un besoin d'agir pour diminuer ce sentiment inconfortable.

Les manifestations thymiques chez les patients souffrant de psychose

Les manifestations thymiques lors des phases processuelles de la maladie sont probablement diverses. Les manifestations dépressives et anxieuses apparaissent souvent avant l'émergence de manifestations psychotiques « classiques » (hallucinations, délires principalement) et peuvent disparaître en même temps que la rémission de l'épisode psychotique aigu [20]. Pour Peralta et al. [24], seuls 29 % des patients présentent des troubles répondant aux critères de trouble de l'humeur, tandis que plus de 60 % d'entre eux présentent des symptômes thymiques lors d'une phase aiguë de la maladie.

Les manifestations thymiques chez les patients psychotiques en phase aiguë peuvent être regroupées, pour ces auteurs, au sein de six domaines distincts : manifestations thymiques « primaires », manie, manifestations dépressives, anxiété, dépression ralentie, dysphorie, état mixte. La présence de manifestations anxieuses est fortement corrélée à l'existence de facteurs de stress lors du déclenchement de l'épisode, à l'importance de manifestations psychotiques et à un pronostic plus favorable à moyen terme. La dysphorie est associée, de manière significative, avec la présence de comportements violents lors des épisodes de décompensation aiguë et des conduites suicidaires. Les troubles dysphoriques influencent de manière préjudiciable l'évolution de la schizophrénie en étant associés de manière significative avec le taux de rechutes, le nombre d'hospitalisations, un fonctionnement social et cognitif altéré et une qualité de vie médiocre [3].

Ce type de distinction en différentes composantes thymiques lors d'un épisode aigu permet en partie de comprendre la contradiction relative retrouvée d'une étude à l'autre quant à l'importance pronostique des troubles des émotions dans les schizophrénies ; pour certains, les troubles des émotions sont un facteur de bon pronostic, pour d'autres au contraire le témoin d'une évolution plus péjorative des troubles schizophréniques [1].

La dépression post-psychotique

La prévalence de la dépression post-psychotique est également appréciée de façon très variable suivant les études (de 22 à 75 % selon les études.). Cela peut s'expliquer par différents paramètres : critères diagnostiques utilisés pour le trouble dépressif post-psychotique, durée du suivi des patients, instrument de mesure sélectionné… L'apparition d'une dépression post-psychotique ne paraît pas liée à la présence de troubles thymiques lors des phases processuelles de la maladie. De même, la présence de dysphorie avant l'épisode ne prédit pas la survenue d'une dépression post-psychotique [4]. Il semble que les patients qui développent une dépression post-psychotique sont ceux qui vivent l'épisode de psychose avec le plus grand sentiment d'humiliation et de perte, et probablement ceux qui ont le plus de manifestations post-traumatiques centrées sur l'épisode psychotique. Au décours de la phase processuelle, les patients qui présentent une dépression post-psychotique ont un *insight* élevé pour les manifestations psychotiques et une estime de soi très faible. Ces données renforcent l'hypothèse d'une dépression secondaire à la psychose. Il convient toutefois de souligner que lors de la phase chronique de la maladie, il est souvent difficile de faire la part entre manifestations dépressives, symptômes négatifs et effets secondaires neurologiques des traitements neuroleptiques [11]. Le recours à un instrument de mesure plus subjectif des troubles dépressifs (comme la CDSS) chez ces patients apparaît adapté pour éviter ce type de confusion symptomatique [25].

L'apparition d'une dépression post-psychotique semble avoir un impact particulièrement négatif sur l'évolution des troubles schizophréniques. En effet, les patients « déprimés » présentent plus de rechutes, une mauvaise observance aux soins, une plus grande utilisation des services d'urgence, plus de comportements violents auto- et hétéro-agressifs (suicide ++), un usage plus important de substance psycho-actives, un plus faible état de santé physique et psychique, une plus grande morbidité et une mortalité plus élevée [8]. Il

apparaît ainsi que la dépression post-psychotique participe de manière importante aux handicaps chez les personnes souffrant de schizophrénie [18, 20].

Il apparaît actuellement que les perturbations majeures des émotions constituent un des éléments fondamentaux des troubles schizophréniques, tandis que l'état dépressif (post-psychotique) constituerait une complication évolutive de ces troubles [3].

Les distinctions cliniques

Dès les descriptions princeps de Bleuler [5], l'importance des perturbations émotionnelles dans les troubles schizophréniques était déjà soulignée. Les hallucinations et les délires (éléments cardinaux actuels pour le diagnostic des troubles schizophréniques) étaient considérés par « l'inventeur » des troubles schizophréniques comme des éléments cliniques « accessoires », présents dans d'autres affections que la schizophrénie. À l'inverse, les troubles des émotions étaient un élément clinique majeur et central du trouble.

Cette distinction clinique, un temps oubliée dans les classifications internationales, n'a jamais cessé de questionner les cliniciens, comme en témoignent les débats sur l'hétérogénéité clinique des troubles schizophréniques [16]. Afin de réduire l'hétérogénéité symptomatique des troubles schizophréniques, un modèle reposant sur une vision dichotomique de ces troubles, en distinguant des manifestations positives et négatives, s'est imposé au cours des années 1980-1990 [2], excluant de fait les troubles des émotions comme manifestations fondamentales des schizophrénies. Toutefois, des études plus récentes (essentiellement issues de données d'analyses factorielles des échelles d'évaluation symptomatique des troubles psychotiques, BPRS, PANSS, SANS, SAPS…) remettent en cause cette vision dichotomique des troubles [16, 19]. Les troubles dysphoriques ou anxio-dépressifs font partie intégrante de la psychopathologie de la schizophrénie (analyse factorielle de la PANSS…), au même titre que les dimensions positive, négative et de désorganisation. Un facteur « excitation » est aussi très régulièrement retrouvé [19, 27].

Les relations entre ces différentes dimensions semblent dépendre de la phase de la maladie, renforçant ainsi l'idée que les troubles des émotions de type dysphorie sont présents essentiellement lors des phases processuelles, tandis que les éléments dépressifs sont des manifestations fréquentes au cours des périodes de rémission ou lors des phases de chronicité des troubles. Dans les études longitudinales, les manifestations dysphoriques sont essentiellement associées aux manifestations positives de la maladie lors des épisodes aigus [23]. Seule la dimension désorganisée ne semble pas ou peu influencée par la dysphorie et/ou les manifestations positives et/ou négatives du trouble ; renforçant les idées princeps de Bleuler sur le caractère « fondamental » de la désorganisation et le caractère secondaire des hallucinations et des « éléments délirants ». [1, 5]. L'expression symptomatique des troubles schizophréniques dépend probablement de nombreux paramètres comme les phases de la maladie, la durée d'évolution, l'âge des patients, du type de traitement reçu…

Par ailleurs, les manifestations positives de la maladie ne sont plus considérées comme une entité homogène. Certains auteurs distinguent plusieurs dimensions au sein des manifestations positives de la maladie ; dimensions le plus souvent regroupées en manifestations hallucinatoires (auditives principalement) et idées délirantes bizarres. Chaque dimension ainsi « isolée » a pu être « validée » par des éléments issus de la psychologie cognitive ou de l'imagerie cérébrale [2]. La « dysphorie » est un des facteurs déterminants dans l'expression des manifestations positives de la maladie.

On a souvent associé la présence de manifestations anxieuses avec les manifestations positives et la dépression avec les manifestations négatives. Parmi les manifestations anxieuses ou dysphoriques, certains auteurs proposent de distinguer les manifestations anxieuses de type trait et des manifestations de type état. Les manifestations d'anxiété trait sont essentiellement liées aux hallucinations du fait de leur influence sur l'émergence des éléments délirants. Pour certains auteurs [14], le contenu des idées délirantes reflète l'état émotionnel de l'individu. L'anxiété serait un phénomène majeur dans la formation d'idées délirantes de persécution. À l'inverse, des éléments dépressifs sont quant à eux plus généralement impliqués dans la formation d'idées délirantes « dépressives ». L'analyse précise du contenu des idées délirantes permet parfois de distinguer manifestations dysphoriques et dépression lors des épisodes délirants et hallucinatoires.

Les troubles des émotions sont également impliqués de manière plus directe dans le déclenchement des hallucinations chez certains individus « prédisposés ». Ce type de relation entre dysphorie et hallucinations se trouve à la fois dans les troubles de type psychotique

comme les schizophrénies ou lors de troubles anxieux comme les attaques de paniques et également chez le sujet « sain ». Chez le sujet sain, la dysphorie est significativement associée avec les hallucinations et les idées délirantes [3] et avec une faible estime de soi. Ces sujets présentent souvent des biais « attributions », facteurs cognitifs largement impliqués dans la pathogénie des manifestations positives des troubles schizophréniques [3, 4]. L'émergence d'idées délirantes bizarres renvoie à des biais cognitifs par lesquels les pensées négatives sont attribuées à des éléments externes afin de préserver l'estime de soi [4]. D'un point de vue thérapeutique, en agissant sur la gestion des émotions (médicaments, thérapies cognitives…), il apparaît possible de diminuer l'impact des manifestations positives de la maladie.

Concernant les relations entre troubles thymiques et manifestations négatives des troubles schizophréniques, les résultats sont plus contradictoires. Il semble que si les manifestations dépressives sont liées à certaines manifestations négatives des schizophrénies ; c'est essentiellement avec la pauvreté relationnelle et l'anhédonie que les liens existent, plus qu'avec l'apathie. Des corrélats neuro-anatomiques et fonctionnels permettent de différencier anhédonie (liée aux manifestations dépressives) et apathie [26].

Thérapeutique

Les relations entre troubles thymiques et troubles schizophréniques en dehors des problèmes diagnostiques et théoriques posent également d'importantes et contradictoires questions thérapeutiques. D'une manière assez schématique, il est recommandé de faire, avant toute décision thérapeutique et toute prescription, la part des choses en distinguant ce qui revient à des troubles induits (par exemple, dépression, manifestation négative et manifestations extrapyramidales) de manifestations « thymiques authentiques ».

Dans le cas de troubles thymiques secondaires à la prescription de neuroleptiques, la conduite à tenir sera le plus souvent de changer de neuroleptique en préférant un neuroleptique atypique ou de seconde génération. Lors des phases processuelles de la maladie, certains neuroleptiques atypiques (clozapine, olanzapine…) ont démontré un effet particulier sur la composante thymique de la maladie ; cet effet initial étant responsable d'une part importante de l'effet thérapeutique. Concernant les états dépressifs post-psychotiques, il est possible de prescrire des antidépresseurs sans danger de rechute. Le recours à certaines formes de psychothérapie comme le *mindfullness* semble également indiqué.

Enfin, l'association d'antidépresseurs au traitement neuroleptique a montré son efficacité à la fois sur les manifestations dépressives et la qualité de vie de patients, mais également sur le risque de rechute des troubles, soulignant le rôle majeur joué par les troubles dépressifs dans le processus de chronicité des troubles schizophréniques.

État de stress post-traumatique et troubles schizophréniques

L'état de stress post-traumatique (PTSD, *post-traumatic stress disorder*), comme les autres troubles comorbides, est très largement sous-diagnostiqué chez les patients souffrant de schizophrénie [12]. D'un point de vue clinique, il n'est toutefois pas toujours « facile » de distinguer ces deux troubles ; les *flashbacks* peuvent être facilement interprétés comme des manifestations hallucinatoires de la schizophrénie par exemple. La prévalence du PTSD chez les patients souffrant de schizophrénie est estimée à plus de 30 % [21, 22].

Les patients souffrant de schizophrénie ayant un PTSD ont en général des manifestations psychotiques plus sévères, un risque suicidaire élevé, une plus mauvaise santé, une moins bonne estime de soi, une qualité de vie subjective faible et un recours plus important au système de soins. Au niveau cognitif, il apparaît que ces patients présentent davantage de déficits cognitifs au niveau attentionnel, de la mémoire de travail et des fonctions exécutives.

Ce que certains auteurs ont appelé « la mortification du moi » [22] témoigne de la présence de manifestations post-traumatiques liées à l'émergence des premières manifestations psychotiques et des premiers contacts avec le système de soins. L'apparition de ces manifestations post-traumatiques centrées sur l'expérience psychotique initiale a un impact particulièrement négatif sur l'évolution des troubles au travers de l'abandon des soins qu'elles peuvent entraîner.

Il convient de réfléchir à la mise en place de stratégies préventives de ces complications lors de la prise en charge des épisodes initiaux des troubles

schizophréniques. Les manifestations psychotiques rapportées comme les plus « traumatisantes » pour les patients sont les idées paranoïdes, les impulsions violentes et les hallucinations auditives « menaçantes ». L'hospitalisation sans consentement et la contention physique sont deux éléments liés à la prise en charge habituelle et vécus comme particulièrement traumatisants [22].

Manifestations obsessionnelles et troubles schizophréniques

La présence d'un trouble obsessionnel compulsif (TOC) chez les personnes souffrant de schizophrénie a longtemps été considérée comme un phénomène rare associé avec une évolution moins détériorante des troubles. Ces données « historiques » ne semblent toutefois pas confirmées par les travaux plus récents [6, 17].

Une des difficultés principales réside dans le fait de distinguer cliniquement les obsessions avec un « *insight* faible » d'éléments délirants. Des études plus récentes utilisant des critères standardisés pour évaluer à la fois les TOC et les schizophrénies retrouvent des prévalences de 10 à 45 % pour le TOC dans cette population [6, 7]. Les raisons de cette association restent obscures.

Les données issues de la neuro-imagerie ou de la neuropsychologie sont trop parcellaires pour permettre de faire actuellement des hypothèses pertinentes sur cette association symptomatique [30]. Toutefois, le recours de plus en plus fréquent aux neuroleptiques de seconde génération oblige à prendre en compte cette comorbidité. En effet, lors de l'utilisation de neuroleptiques atypiques comme la clozapine, l'émergence de manifestations obsessionnelles compulsives a pu être documentée [9, 15].

Conclusion

En conclusion, l'étude et la prise en compte des manifestations thymiques au décours des troubles schizophréniques pose encore de nombreuses questions. Pour comprendre ces relations, il n'est pas possible d'ignorer ce qu'écrivait Delay [10], pour qui la démence précoce à la fin de l'œuvre de Kraepelin doit être considérée comme « une pseudo-démence où prédomine le déficit des fonctions affectives… ». Pour Delay, « la schizophrénie est un syndrome ; la démence précoce ou hébéphrénique est une maladie… ; l'hébéphrénie ou démence précoce est une maladie spéciale des jeûnes sujets, dont le trait fondamental consiste dans une hypothymie… cette démence instinctive et affective peut se compliquer d'un syndrome paranoïde fait d'idées délirantes mal systématisées et d'hallucinations diverses… ici encore intervient dans leur genèse la perturbation affective… »

Il convient ainsi de revenir à une meilleure compréhension quant à la nature des perturbations émotionnelles et thymiques dans les troubles schizophréniques ; cette compréhension posant de fait la question du caractère multiforme des troubles schizophréniques.

Références

1. Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E. Assessing depression in schizophrenia : the Calgary Depression Scale. Br J Psychiatry, 1993, *163 (Suppl. 22)* : 39-44.
2. Andreasen NC, Arndt S, Alliger R et al. Symptoms of schizophrenia. Methods, meanings, and mechanisms. Arch Gen Psychiatry, 1995, *52* : 341-351.
3. Birchwood M, Iqbal Z, Upthegrove R. Psychological pathways to depression in schizophrenia. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2005, *225* : 202-212.
4. Blackwood NJ, Howard RJ, Bentall RP, Murray RM. Cognitive neuropsychiatric models of persecutory delusions. Am J Psychiatry, 2001, *158* : 527-539.
5. Bleuler E. Dementia praecox of the group of schizophrenias. Translated by J Zinkin, 1950. International Univ Press, New York, 1911.
6. Bottas A, Cooke RG, Richter MA. Comorbidity and pathophysiology of obsessive-compulsive disorder in schizophrenia : is there evidence for a schizo-obsessive subtype of schizophrenia. J Psychiatry Neurosciences, 2005, *30* : 187-193
7. Bottas Craig T, Hwang M, Bromet E. Obsessive-compulsive and panic symptoms in patients with first-admission psychosis. Am J Psychiatry, 2002, *159* : 592-598.
8. Conley RR, Ascher-Svanum HA, ZHu B et al. The burden of depressive symptoms in the long-term treatment of patients with schizophrenia. Schziophrenia Reseach, 2007, *90* : 186-197.
9. de Haan L, Beuk N, Hoogenboom B et al. Obsessive-compulsive symptoms during treatment with olanzapine and risperidone : a prospective study of 113 patients with

recent- onset schizophrenia or related disorders. J Clin Psychiatry, 2002, *63* : 104-107.
10. DELAY J. Les dérèglements de l'humeur. Paris, Masson, 1946.
11. ESCAMILLA MA. Diagnosis and treatment of mood disorders that co-occur with schizophrenia. Psychiatry Services, 2001, *52* : 911-919.
12. FAN X, HENDERSON DC, NGUYEN DD et al. Postraumatic stress disorder, cognitive function and quality of life in patients with schizophrenia. Psychitry Res, 2008, *159* : 140-146.
13. FENTON WS. Comorbid conditions in schizophrenia. Curr Opin Psychiatry, 2001, *14* : 17-23.
14. FREEMAN D, GARETY PA, KUIPERS E. Persecutory delusions : developing the understanding of belief maintenance and emotional distress. Psychol Med, 2001, *31* : 1293-1306.
15. GHAEMI SN, ZARATE CA JR, POPLI AP et al. Is there a relationship between clozapine and obsessive-compulsive disorder ? A retrospective chart review. Compr Psychiatry, 1995, *36* : 267-270.
16. GUILLEM F, PAMPOULOVA T, STIP E et al. The relationship between symptom dimensions and dysphoria in schizophrenia. Schizophr Res, 2005, *75* : 83-96.
17. IIDA J, IWASAKA H, HIRAO F et al. Clinical features of childhood-onset schizophrenia with obsessive-compulsive symptoms during the prodromal phase. Psychiatry Clin Neurosci, 1995, *49* : 201-207.
18. JÄGER M, RIEDEL M, SCHMAUB M et al. Depression during an acute episode of schizophreniform disorder and its impact on treatment response. Psychiatry Res, 2008, *158* : 297-305.
19. LANCON C, AUQUIER P, NAYT G, REINE G. Stability of the five-factor structure of the positive and negative syndrome scale (PANSS). Schizophr Res, 2000, *42* : 231-239
20. MARTIN RL, CLONINGER CR, GUZE SB, CLAYTON P. Frequency and differential diagnosis of depressive syndromes in schizophrenia. J Clin Psychiatry, 1985, *46* : 9-13.
21. MUESER KT, LU W, ROSENBERG SD, WOLFE R. The trauma of psyhcosis : posttraumatic disorder and recent onset psychosis. Schizophr Res, 2010, *11* : 217-227.
22. MUESER KT, SALYERS MP, ROSENBERG SD et al. Interpersonal trauma and posttraumatic stress disorder in patients with severe mental illness : demographic, clinical, and health correlates. Schizophr Bull, 2004, *30* : 45-57.
23. NORMAN RMG, MALLA AK. Dysphoric mood and symptomatology in schizophrenia. Psychol Med, 1991, *21* : 897-903.
24. PERALTA V, CUESTA MJ. Characterization of affective domaine within the non affective psychotic disorders. Schizophr Res 2009, *111* : 61-69.
25. REINE G, BERNARD D, AUQUIER P et al. Propriétés psychométriques de la version française de l'échelle de dépression de Calgary pour schizophrènes (CDSS). Encephale, 2000, *24* : 52-61.
26. SIMON JJ, BILLER A, WALTHER S et al. Neural correlates of reward processing in schizophrenia - relationship to apathy and depression. Schizophr Res, 2010, *118* : 154-161.
27. SIRIS SG, ADDINGTON D, AZORIN JM et al. Depression in schizophrenia : recognition and management in the USA. Schizophr Res, 2001, *47* : 185-197.
28. STARCEVIC V. Dysphoric about dysphoria : towards a greater conceptual clarity of the term. Austral Psychiatry, 2007, *15* : 9-13.
29. STRAKOWSKI SM, KECK PE, MCELROY SL et al. Chronology of comorbid and principal syndromes in first-episode psychosis. Compr Psychiatry, 1995, *36* : 106-112.
30. WHITNEY KA, FASTENAU PS, EVANS JD, LYSAKER PH. Comparative neuropsychological function in obsessive-compulsive disorder and schizophrenia with and without obsessive-compulsive symptoms. Schizophr Res, 2004, *69* : 75-83.

16

Schizophrénie et troubles addictifs

A. Benyamina, L. Karila, S. Coscas, H.-J. Aubin, L. Blecha et M. Reynaud

La comorbidité se définit comme l'existence simultanée d'au moins deux troubles psychiatriques qui répondent aux critères du DMS-IV. Il s'agit surtout d'une association temporelle entre deux diagnostics, sans préjuger d'un quelconque lien de causalité.

La fréquence élevée des troubles addictifs et mentaux est troublante, engageant un débat important sur les éventuelles relations causales et le sens de celle-ci. Aux États-Unis, les enquêtes en population générale montrent qu'environ deux personnes dépendantes sur cinq ont un trouble mental et une personne ayant un trouble mental a un trouble addictif.

Les troubles mentaux débutent habituellement plus tôt que les troubles addictifs (11 ans versus 21 ans) [37]. Plus les troubles addictifs sont importants (abus versus dépendance, alcool versus substances illicites), plus le risque de diagnostiquer un trouble mental augmente.

En règle générale, la consommation de substances psychoactives est plus fréquente qu'en population générale comparée aux populations psychiatriques. La présence de conduites addictives chez les patients schizophrènes complique leur prise en charge et diminue leur qualité de vie.

Cannabis

Les liens entre la schizophrénie et le cannabis sont pour le moins étroits. Si cliniquement le cannabis est une substance psychotomimétique, la question de son rôle dans la genèse de la schizophrénie reste débattue. À l'inverse, les patients schizophrènes sont de grands consommateurs de substances psychoactives, le cannabis en tête. Il est important de s'interroger sur son impact dans l'évolution de la maladie, ainsi que sur la prise en charge la plus adaptée des patients ayant des conduites addictives par rapport au cannabis.

Épidémiologie

Le cannabis reste la substance illicite la plus consommée dans le monde avec plus de 4 millions de consommateurs chaque année. Parmi les patients psychotiques, il existe une forte prévalence de consommation de cannabis. Dans une méta-analyse de 53 études, Green et al. [25] ont montré que, parmi les patients psychotiques, 23,1 % étaient des consommateurs actuels de cannabis, 29,2 % au cours de l'année et 42,2 % au cours de leur vie. Le mésusage de cannabis est également fréquent : 11,3 % actuel, 18,7 % dans l'année et 22,5 % au cours de leur vie. Par rapport à la population générale, les patients psychotiques ont une prévalence de consommation/vie presque deux fois plus importante, une consommation actuelle trois fois plus importante et un mésusage quatre fois supérieur.

Par rapport aux autres substances psychoactives, hormis le tabac, le cannabis est l'une des plus consommées et abusées. Dans une méta-analyse de 35 études, Koskinen et al. [40] ont trouvé une conduite addictive au cannabis chez 16 % des schizophrènes versus 9,4 % pour l'alcool. La prévalence vie des troubles liés au cannabis était de 27,1 % versus 20,6 % d'alcool. Parmi les populations ayant une maladie psychiatrique, les schizophrènes sont ceux qui ont le plus fréquemment les

conduites addictives en lien avec le cannabis. Dans une analyse du NESARC (2001-2002), Martins et Gorelick ont observé que la fréquence des troubles liés au cannabis étaient presque de 17,5 % chez les schizophrènes versus 11 % chez les dépressifs [44].

Évolution des troubles

La consommation du cannabis serait fréquente toute au long de la schizophrénie. Foti et al. [22] ont examiné l'évolution des consommations du cannabis chez 229 schizophrènes durant 10 ans après leur première hospitalisation. Les consommations suivent une courbe en cloche démarrant à 10,2 %, pour atteindre un maximum de 18,1 % à 2 ans d'évolution, puis diminuant pour atteindre 9,9 % à 10 ans. De plus, les consommations fluctuent chez les patients. Sur les 229 patients, 67 ont consommé du cannabis à un moment donné ; seuls 7 en ont consommé tout le long de l'étude et 6 avaient des antécédents de troubles liés à la consommation du cannabis. Ils ont observé un parallèle entre les consommations du cannabis et les signes psychotiques. Des consommations accrues étaient associées à des signes accrus et vice versa. D'autres études ont montré que le cannabis est associé aux signes positifs dans la schizophrénie. À l'inverse, ses relations aux signes négatifs sont moins claires.

Une étude de Gonzáles-Pinto et al. [23], qui ont suivi pendant huit ans l'évolution des patients ayant un premier épisode de psychose, a trouvé que l'usage en continu du cannabis était associé avec un moindre niveau de fonction et plus de signes positifs et négatifs par rapport aux patients qui n'ont jamais consommé et ceux qui ont cessé leur consommation. L'étude montre un bénéfice clair de l'arrêt du cannabis chez les patients sur le long terme avec un meilleur fonctionnement et surtout moins de signes négatifs que dans les deux autres groupes. Il est également clair que l'usage du cannabis chez les patients schizophrènes est associé à des hospitalisations plus fréquentes, plus de rechutes de la maladie psychotique et une moindre adhésion aux traitements [64].

De nombreuses raisons semblent motiver la consommation du cannabis chez les patients schizophrènes. Les motifs les plus cités sont l'insertion sociale (le cannabis aide à s'intégrer dans un groupe de pairs), pour s'enivrer, pour rire et pour lutter contre les signes dysphoriques (l'ennui, l'angoisse…). Certains évoquent les effets soporifiques du cannabis [38]. Une autre étude comparant les symptômes et l'usage de substances avec des évaluations en temps réel montre une corrélation significative entre les signes psychotiques, l'humeur triste et l'anxiété. De plus, cette étude a montré une plus forte probabilité de consommation du cannabis lorsque les patients sont anxieux ou face à des évènements négatifs. Un moindre usage était observé lorsque les patients étaient d'humeur triste. Il est intéressant de noter l'écart entre les motifs de l'usage évoqués (les propriétés euphorisantes) et la consommation réelle, moins probable lorsque l'humeur est triste. Il est également clair que les signes psychotiques sont un « effet secondaire » important, car il existe une recrudescence des signes psychotiques quel que soit l'état de base du patient et notamment des hallucinations auditives [60].

Cannabis et cognition chez le schizophrène

Les effets du cannabis sur la cognition chez les patients psychotiques sont parmi les questions les plus débattues. On est souvent surpris de voir que les patients qui consomment le cannabis se portent plutôt bien, voire mieux que ceux qui n'en consomment pas. Lorsqu'on compare les échelles d'attention, de fonctions exécutives, de mémoire, les patients qui consomment du cannabis montrent quelques déficits de la mémoire et de l'apprentissage verbal. La plupart des études montrent au contraire que les schizophrènes qui consomment le cannabis gardent de meilleures performances sur ces échelles que les schizophrènes qui n'ont jamais consommé de cannabis. En parallèle avec les études sur l'évolution des signes, les études qui examinent la continuité des consommations montrent que le fait d'arrêter la consommation du cannabis est plus bénéfique sur les performances cognitives que la consommation qui continue [57].

Une question se pose : *est-ce que certains patients, vulnérables à la psychose, ne seraient jamais devenus psychotiques s'ils n'avaient pas consommé le cannabis ?* Le fait d'arrêter le cannabis serait suffisant pour améliorer les symptômes et stopper le déclin cognitif de la schizophrénie, mais insuffisant pour les guérir. Les patients qui continuent à consommer subiraient les effets neurotoxiques du cannabis. Une étude d'imagerie a comparé les patients ayant un premier épisode psychotique qui consommaient du cannabis versus les non-consommateurs [50]. Dans cette

étude, les patients ne montraient pas de différences au niveau des symptômes au début et à cinq ans. La comparaison des images des scanners de base et à cinq ans montre une diminution de l'épaisseur au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral gauche, cingulaire antérieur gauche et occipital gauche. On a également trouvé une corrélation entre les modifications de l'épaisseur du cortex dorsolatéral et occipital et les signes négatifs. Au regard de ces données, on pourrait se demander si les suivis sont suffisamment longs pour déceler le déclin cognitif chez les consommateurs. Le cannabis pourrait avoir un effet protecteur à court terme qui avec le temps deviendrait nocif pour cette population de patients. D'autres études argumentent dans le sens que la population de patients aurait une sensibilité accrue aux effets neurotoxiques du cannabis. Habets et al. [28] ont trouvé que les schizophrènes, ainsi que leurs frères et sœurs indemnes, avaient une diminution de l'épaisseur corticale qui suivait des courbes parallèles en fonction de la quantité de cannabis consommée. Ce résultat est également en faveur d'un mécanisme génétique dans les liens entre la psychose et le cannabis.

Le débat est loin d'être fini. Il est clair que l'exposition au cannabis chez un patient vulnérable peut faire éclore une schizophrénie de façon plus précoce. Il est également clair que le cannabis en lui-même est insuffisant pour faire basculer la personne dans la maladie et que d'autres facteurs, environnementaux, génétiques et neurobiologiques doivent entrer en jeu. Ceci est illustré par les études épidémiologiques au cours des quarante dernières années. Depuis les années 1970, on assiste à une augmentation importante de la consommation du cannabis dans la population générale. L'exposition se fait à un âge plus précoce. Si le cannabis était seul responsable de la schizophrénie, on assisterait à une véritable explosion du nombre de cas parmi les personnes exposées. Les études épidémiologiques effectuées à Londres par exemple ont montré une stabilité dans le nombre de nouveaux cas enregistrés. Une autre façon d'examiner le problème serait d'analyser le nombre de consommations à prévenir pour prévenir un cas de schizophrénie. Ce chiffre a été examiné par Hickman et al. [31] où il montre qu'il faut prévenir la consommation chez des milliers de personnes pour prévenir un seul cas de schizophrénie.

Prise en charge des patients comorbides

Globalement, les prises en charge des patients schizophrènes ayant des conduites addictives sont de deux sortes : psychosociales et médicamenteuses. Un troisième type de pratique, alternatif, est « la gestion des contingences » (l'offre d'une compensation lorsque le patient se conforme au programme de soins – par exemple le contrôle urinaire négatif aux drogues), qui n'est pas utilisée actuellement en France. Elle a néanmoins montré une efficacité tant qu'on maintient les récompenses.

Au niveau des *essais médicamenteux*, des antipsychotiques comme la quétiapine, la clozapine, la rispéridone et l'olanzapine ont été comparés. Dans l'état actuel des sciences, aucun ne peut être considéré comme le traitement de référence. Les antipsychotiques sont associés à des diminutions des *cravings* du cannabis, ainsi qu'à des diminutions variables au niveau de la prise des substances. Au niveau du traitement des symptômes, il a été montré que les patients hospitalisés pour la première fois et ayant une consommation de cannabis ont bénéficié des traitements à une moindre dose et leur durée d'hospitalisation était moindre que les non-consommateurs [43]. Il reste également à établir la durée optimale des traitements.

Enfin, les *interventions psychosociales* comme l'entretien motivationnel sont efficaces dans le traitement des patients comorbides. Même une intervention brève peut aboutir à des diminutions significatives des consommations. D'autres interventions comme les thérapies cognitives et comportementales ont été testées. Les résultats sont un peu meilleurs que les interventions brèves, bien qu'ils ne soient pas constants pour toutes les études.

Actuellement, il est conseillé d'utiliser une *approche combinée* chez les patients schizophrènes ayant des troubles liés à la consommation du cannabis. Les patients devraient bénéficier d'une prise en charge à la fois avec un addictologue et un psychiatre afin d'améliorer les deux maladies. Le traitement pharmacologique par les antipsychotiques aurait l'avantage d'améliorer les signes positifs de la schizophrénie et d'atténuer le *craving* pour le cannabis. Ces traitements seront d'autant plus efficaces qu'ils seront combinés aux traitements psychosociaux comme les thérapies cognitives et comportementales et les entretiens motivationnels. Le principal est d'adapter les interventions thérapeutiques à l'état clinique des patients et de leurs maladies.

Pour résumer, les troubles liés à la consommation du cannabis sont très fréquents chez les patients schizophrènes. Il est important de les prendre en charge au même titre que la psychose afin d'améliorer le devenir

des patients. Les prises en charge classiques des addictions sont efficaces chez les patients schizophrènes et doivent être combinées aux pharmacothérapies antipsychotiques de dernières générations, qui ont un profil de sécurité correcte ainsi qu'une efficacité dans les deux pathologies.

ALCOOL

L'association entre l'alcool et les troubles psychiatriques est ancestralement reconnue. Au début du siècle, on aliénait les fous dangereux avec les alcooliques dangereux. La reconnaissance de la maladie alcoolique a suivi la description de la maladie psychotique (Magnus Huss en 1849). Au début du XXe siècle en France, on commence à se préoccuper des soins aux alcooliques et à recenser des malades mentaux au sein de cette population. Nous savons aujourd'hui que la consommation d'alcool des patients souffrant de schizophrénie est en lien avec un comportement global de surconsommation de substances psychoactives associée à une morbidité élevée.

Épidémiologie

La fréquence d'abus et de dépendance à des substances est plus élevée en population schizophrène qu'en population générale [10]. Selon l'étude *Epidemiologic catchment area* (ECA) [52], près d'un patient schizophrène sur deux aurait présenté des troubles des conduites addictives au cours de sa vie.

En ce qui concerne l'alcool, lorsque l'on rassemble un certain nombre d'études, le taux durant toute la vie d'abus et/ou de dépendance à l'alcool chez les schizophrènes est de 12,3 à plus de 50 % [39], et cela reste la substance la plus consommée après le tabac. La comorbidité schizophrénie et alcool reste sous-diagnostiquée et sous-traitée.

Les études appréciant le taux de prévalence de l'association des deux troubles présentent une grande variabilité selon que l'on étudie l'existence d'une conduite alcoolique pathologique dans une population schizophrène ou que l'on recense le taux de schizophrénie dans un échantillon de patients présentant une consommation d'alcool pathologique.

Les caractéristiques démographiques, âge, niveau scolaire, statut professionnel et marital sont comparables entre schizophrène alcoolodépendant et non alcoolodépendant, hormis le sexe (ils sont majoritairement masculins).

Aspects cliniques

Le dépistage d'un abus ou d'une dépendance à l'alcool doit être le plus précoce possible à l'aide de l'interrogatoire, de l'examen clinique ou des examens biologiques habituels. L'échelle telle que le CAGE peut être un outil simple et efficace pour estimer une consommation problématique d'alcool [15].

En cas de pathologie psychiatrique, l'alcool a souvent pour effet de majorer les symptômes préexistants (anxieux, dépressifs ou psychotiques). On observe une plus grande précocité d'apparition des symptômes psychotiques chez les abuseurs d'alcool. L'alcool aggrave les symptômes psychotiques positifs en phase aiguë (délires, hallucinations, hostilité, désorganisation de la pensée) qui disparaissent après le sevrage [15]. Les symptômes positifs semblent plus fréquents avec des scores positifs plus élevés à la PANSS que ceux n'abusant pas d'alcool [20].

Les éléments dépressifs associés sont aussi plus courants avec des scores d'anhédonie plus élevés corrélés au niveau de dépendance à l'alcool [4]. L'alcool, bien connu pour être dépressiogène, favoriserait ainsi une rechute psychotique. Sur le plan cognitif, on constate une aggravation des troubles de la mémoire de travail, de la concentration, des fonctions exécutives et de l'inhibition comportementale [9].

La consommation est plus souvent irrégulière, on observe autant d'abuseurs que de dépendants à l'alcool chez les patients schizophrènes [4]. La moitié présente une autre dépendance : au cannabis, aux sédatifs et autres [15]. Cette comorbidité doit être recherchée systématiquement devant tout patient schizophrène.

Évolution

La consommation d'alcool est fréquente dans les prodromes et on retrouve souvent des symptômes d'abus et/ou de dépendance lors du premier épisode psychotique. Globalement, l'alcool aggrave la symptomatologie du patient schizophrène.

La consommation d'alcool pourrait avoir chez certains une fonction adaptative qui ne serait effective

qu'à moyen terme, l'évolution vers l'alcoolodépendance péjorant à long terme le niveau d'adaptation [55].

Sur le plan évolutif, ces patients sont plus souvent hospitalisés avec une compliance au traitement qui est moins bonne et donc un pronostic plus sévère [15, 20]. Les alcoolisations favorisent la désocialisation et la mauvaise compliance au traitement. De manière générale, on observe une moins bonne réponse au traitement [41].

Le comportement est perturbé avec une impulsivité majeure favorisant le passage à l'acte hétéro-agressif avec plus de crimes violents [51] sous-tendu par les traits de personnalité antisociale. Comme en population générale, les niveaux élevés d'impulsivité et de recherche de sensations sont associés à l'abus de substances chez les patients schizophrènes [14]. Les conséquences médico-légales sont alors présentes pour des quantités d'alcool moindres. Le taux de suicide est aussi plus élevé, favorisé par la dépression, la désinhibition et l'impulsivité [30].

Étiopathogénie

La schizophrénie est d'origine multifactorielle. L'alcool peut être un des facteurs précipitant l'individu dans l'expression d'une psychose, mais en aucun cas l'alcool n'induirait la psychose ; il en facilite l'éclosion sur un cerveau vulnérable [47]. La plupart des études montrent que l'alcoolisme dans la schizophrénie est principalement mais pas toujours secondaire au déclenchement de la psychose. Même si une étude longitudinale suggère que l'abus d'alcool précéderait typiquement les premiers signes de la schizophrénie mais suivrait l'apparition des premiers symptômes positifs [29].

Certains ont suggéré des facteurs de susceptibilité génétique à l'alcool chez les schizophrènes.

Une hypothèse étiopathogénique va dans le sens d'une recherche des effets psychotropes principalement anxiolytiques de l'alcool qui serait utilisé en *automédication*, pour gérer les symptômes anxieux et dépressifs et supporter les symptômes positifs. Cette hypothèse ne distinguerait pas les schizophrènes des non-schizophrènes [4].

L'alcool peut aussi leur permettre de faciliter les relations sociales, de lutter conte l'inconfort lié aux hallucinations ou de diminuer les effets secondaires des traitements médicamenteux. Leur mode de vie est aussi incriminé comme facteur favorisant les consommations de substances.

Certains se sont intéressés à une éventuelle *prédisposition neurobiologique* qui rendrait les schizophrènes plus vulnérables à l'alcool. Les perturbations retrouvées dans le système de la récompense avec une libération accrue de dopamine en présynaptique sensibiliseraient les schizophrènes aux effets de l'alcool ; l'alcoolodépendance apparaîtrait pour des doses plus faibles. Après une phase transitoire d'amélioration, les effets GABAergiques et antiglutamatergiques de l'alcool aggraveraient le cours de la schizophrénie [58].

À l'IRM, on observe une perte de substance grise dans le cortex préfrontal et temporal antérosupérieur, au niveau thalamique (zone controversée), au niveau des hémisphères et du vermis. Les lésions sont comparables aux alcoolodépendants non schizophrènes pour des quantités d'alcool consommées plus faibles [58], suggérant une vulnérabilité aux effets neurotoxiques de l'alcool.

Prise en charge

De manière générale, les patients schizophrènes alcoolodépendants sont moins bien acceptés dans les structures de soins par leur double diagnostic qui interagit sur les prises en charge.

Une prise en charge intégrée et précoce des comorbidités est fortement conseillée à l'aide souvent d'un suivi rapproché adapté à chaque individu afin d'améliorer le pronostic. Certains préconisent une prise en charge combinée dans le même centre de soins. L'approche doit associer la prise en charge de la santé physique et psychique du trouble addictologique et schizophrénique, de la motivation, des ressources cognitives et psychosociales, tout en prenant en compte la biographie du sujet et les évènements de vie. L'hypothèse neurobiologique suggère d'avoir une attention particulière vis-à-vis de cette susceptibilité à la dépendance [63].

Les antipsychotiques atypiques de seconde génération (aripiprazol, clozapine, quétiapine, rispéridone) et notamment d'action prolongée sont le traitement de choix aux doses habituelles [63]. Ils auraient une meilleure efficacité sur la symptomatologie psychotique en réduisant aussi le *craving* et la quantité de substances consommées par rapport aux neuroleptiques conventionnels. On retrouverait plus de troubles de l'équilibre et de dyskinésies tardives dans cette population par rapport aux sujets non alcoolodépendants.

Pour le sevrage, le traitement habituel à base de benzodiazépines est à préconiser, tout en surveillant le risque de dépendance. Il est habituel de procéder à un sevrage thérapeutique en milieu hospitalier pour prévenir une éventuelle décompensation du trouble psychiatrique [1].

Les traitements indiqués pour diminuer l'appétence à l'alcool sont aussi conseillés comme adjuvant, comme la naltrexone, qui diminuerait la consommation d'alcool. Il n'y a pas d'étude clinique sur l'efficacité de l'acamprosate dans cette indication en dehors d'un cas reporté encourageant [61], les études manquent dans ce domaine. En ce qui concerne le disulfirame, son utilisation reste controversée dans cette indication, notamment à cause du risque de psychose induite et entre autres des problèmes de compliance [63].

Les entretiens motivationnels, les thérapies cognitivo-comportementales et les thérapies familiales sont à employer dans cette indication avec des résultats satisfaisants [63].

COCAÏNE

Données épidémiologiques

Les milieux sociaux concernés par l'usage de cocaïne sont devenus, avec la généralisation de sa diffusion, de plus en plus nombreux. La cocaïne n'est dorénavant plus seulement utilisée par des groupes sociaux ayant un fort pouvoir d'achat ou par des usagers de drogues très marginalisés. Cette drogue stimulante touche également les classes moyennes ou des jeunes fréquentant le milieu festif [6]. Durant les années 1980 et 1990, la cocaïne était un produit plutôt réservé à certaines classes sociales (milieux de la finance, de la politique, de la musique, du cinéma, *jet-set*). L'augmentation massive de sa production, de nouveaux territoires commerciaux vierges dont l'Europe fait partie, les nouvelles filières d'exportation vont créer un nouveau marché avec une chute du prix moyen de la cocaïne. La plupart des pays européens rapportent des prix allant de 50 à 70 euros le gramme [34]. La cocaïne existe sous différentes formes (poudre ou base) et se consomme par voie intranasale, inhalée (pour le crack ou la *freebase*) ou intraveineuse. Les effets de la cocaïne dépendent des individus, de la dose consommée et de la voie d'administration.

Les schizophrènes ont un taux de prévalence de l'abus et de la dépendance à la cocaïne trois fois plus élevé qu'en population générale. La prévalence de la consommation de la cocaïne parmi les populations schizophrènes varie entre 15 et 70 % [53]. Ringen et al. ont comparé 148 patients schizophrènes ou bipolaires stabilisés à 329 sujets non malades. Par rapport à la population générale, les patients schizophrènes avaient une consommation de cocaïne sur la vie qui était très élevée. Il existe une influence de l'environnement sur la consommation de la cocaïne, ainsi que des phases courtes de consommation chez les patients schizophrènes [53].

Données cliniques

Alors que cela peut prendre plusieurs années pour qu'un sujet devienne dépendant à l'alcool ou aux benzodiazépines, la dépendance à la cocaïne s'installe classiquement plus rapidement [12]. Cette pathologie multifactorielle s'inscrit dans un cycle comprenant une phase d'intoxication où l'euphorie est prédominante, une phase de sevrage, une envie irrésistible de cocaïne (*craving*) déclenchée de différentes manières, la perte de contrôle avec un déficit de prise de décision, le comportement de recherche de produit avec une prise de risque multiple [12]. La dépendance à la cocaïne est un important problème de santé publique, avec des conséquences médicales, psychiatriques, sociales et légales, plus particulièrement marqué chez les patients ayant un trouble comorbide. Les troubles comorbides sont plus chroniques et plus sévères qu'un trouble psychiatrique isolé. Dans la population générale, les personnes ayant un trouble comorbide vie entière vont avoir plus de problèmes dans différents domaines de la vie (économique, social et interpersonnel) [27].

La symptomatologie des consommateurs chroniques de cocaïne non schizophrènes a été comparée à des schizophrènes consommateurs ou non se présentant aux urgences psychiatriques. Dans le bras consommateur non schizophrène, les symptômes positifs étaient surtout des hallucinations et des éléments délirants. Les symptômes négatifs étaient un émoussement affectif et une anhédonie. Les signes retrouvés chez les consommateurs non schizophrènes étaient moins importants que ceux retrouvés chez les schizophrènes consommateurs ou non de cocaïne. Les sujets schizophrènes actuellement dépendants à la cocaïne expriment d'ailleurs

plus de symptômes positifs et négatifs récents que ceux en rémission. Une méta-analyse a cependant montré que les schizophrènes consommateurs de drogues avaient moins de symptômes négatifs que les sujets abstinents. L'usage de substances masque possiblement les symptômes négatifs ou les patients exprimant peu ces symptômes sont plus vulnérables à la consommation de drogues [49].

Des différences entre ces deux groupes de patients en termes d'usage de drogues et de conséquences potentielles de l'addiction sont retrouvées. Les sujets dépendants rapportent plus de jours d'usage à la fois de cocaïne et d'autres drogues, plus de jours problématiques liés aux drogues que le groupe en rémission. Ces derniers expriment plus de conséquences de leur usage de drogue sur la vie entière que le groupe actuellement consommateur. La capacité des sujets schizophrènes dépendants à arrêter de consommer de la cocaïne est liée à la reconnaissance des conséquences sérieuses de l'usage de drogues sur sa vie et son fonctionnement, à la limitation de l'usage problématique de drogues à une seule substance et non à plusieurs. La poly-intoxication voire la polydépendance sont un frein sérieux à l'arrêt des consommations chez le sujet schizophrène. Les schizophrènes actuellement dépendants auraient moins d'*insight* dans la connexion entre leur usage de drogues et les altérations sociales et fonctionnelles qui en découlent. De plus, ils présentent un certain nombre de barrières motivationnelles au changement : phase de précontemplation, auto-efficacité faible, faible usage de stratégies de changement de comportements, peu d'intérêts dans le fait que le changement peut être nécessaire [7].

Depuis de nombreuses années, différentes hypothèses concernant la consommation de stimulants chez les patients schizophrènes ont été émises. La première d'entre elles était celle de l'automédication, les schizophrènes ayant le plus de symptômes négatifs auraient tendance à consommer pour les soulager. Or, même si cela peut être constaté en pratique clinique, les données épidémiologiques ne plaident pas en faveur de cette hypothèse, étant donné qu'il n'existe pas de lien chronologique bien caractérisé entre les deux pathologies. De plus, avec l'épidémie récente de consommation de cocaïne, il n'a pas été observé d'augmentation de la prévalence de la schizophrénie dans la population générale.

Blanchard et al. ont émis l'hypothèse d'une régulation des affects et de certains traits de personnalité par les substances psychoactives chez les schizophrènes [8]. Chez le patient schizophrène, le ressenti des situations, des personnes et des lieux est souvent négatif, menaçant et sinistre. Une forte tendance aux réactions impulsives et irréfléchies et un comportement antisocial ont été également montrés chez les schizophrènes. Mueser et al. ont analysé les données chez des patients schizophrènes et dépendants aux substances par rapport à la présence ou non d'une personnalité antisociale. Ceux qui avaient des traits de personnalité antisociale avaient une dépendance aux substances plus sévère, les périodes sans domicile les plus longues et plus de problèmes judiciaires [46]. Un autre élément à prendre en compte est la gestion inadaptée des situations de stress. Les schizophrènes présentent des difficultés dans les interactions sociales et dans la recherche de solutions adaptées aux conflits. Les patients signalent des prises de substances au décours des situations de stress et des émotions négatives [18]. Des éléments de l'apprentissage social ont été intégrés à l'hypothèse de la régulation des affects. Certaines situations négatives déclencheraient des pensées par rapport aux substances. Lorsque la personne est en pénurie de ressources pour gérer une situation, la consommation de drogues deviendrait la réaction la plus probable, car la personne l'aurait appris. Ensuite, le comportement deviendrait une sorte de réflexe en réponse à une situation stressante [26].

De nombreux travaux sur le fonctionnement cognitif des schizophrènes ayant un usage actuel de cocaïne ont montré des résultats mixtes en comparaison à ceux réalisés chez les schizophrènes sans comorbidité addictive. Certaines données de l'étude CATIE indiquent que les schizophrènes ayant un trouble lié à l'usage de cocaïne ont un fonctionnement cognitif global pauvre en comparaison à ceux consommant d'autres substances et à ceux ne souffrant pas d'addiction [59].

Copersino et al. ont suggéré que l'incapacité des patients schizophrènes dépendants à la cocaïne, comparés à des sujets uniquement dépendants à la substance, à encoder sélectivement leur expérience de consommation de drogues pouvait limiter leur expérience subjective de *craving* en cocaïne et leur motivation à consommer de la cocaïne [11].

Certains travaux retrouvent une altération de la mémoire verbale et d'autres ne retrouvent pas de différences dans les mesures des fonctions attentionnelles et des fonctions exécutives. Peer et al., en 2009, n'ont pas retrouvé de différences sur le plan cognitif chez les sujets schizophrènes actuellement consommateurs comparés à ceux en rémission à l'aide d'une batterie de

tests neurocognitifs [48]. Les performances cognitives étaient similaires pour le fonctionnement intellectuel et la mémoire de travail immédiate, même après contrôle des variables confondantes. Comme rapporté par certaines études, le diagnostic psychiatrique serait un meilleur déterminant du fonctionnement cognitif que le statut consommation actuelle de cocaïne ou rémission [48]. Une autre hypothèse serait que le déficit cognitif induit par la comorbidité schizophrénie-dépendance à la cocaïne ne serait pas amélioré avec la rémission, ce qui est également retrouvé dans les doubles diagnostics comprenant un trouble de l'humeur. La *durée de l'usage* est un facteur clinique important à prendre en compte dans l'explication des troubles cognitifs constatés, que ce soit dans la situation du double diagnostic schizophrénie-dépendance à la cocaïne ou de la dépendance à la cocaïne isolée. La question de la récupération cognitive pendant un temps *t* d'abstinence reste posée dans cette situation clinique [48].

Pronostic et évolution

Comme pour tous les patients comorbides, les conséquences des consommations sont particulièrement délétères avec des difficultés à adhérer à une prise en charge, une faible observance des traitements neuroleptiques, plus de troubles du comportement, plus de difficultés sociales, relationnelles et familiales [33].

Il a également été montré que les schizophrènes qui consomment de la cocaïne étaient hospitalisés plus fréquemment à cause de décompensations ou d'aggravation de la pathologie schizophrénique. Il existe également plus de risque de rapports sexuels non protégés ou de conduites à risque viral (augmentation risque VIH et autres infections sexuellement transmissibles) [33].

Données thérapeutiques

L'approche thérapeutique doit être *intégrée*, c'est-à-dire qu'elle doit prendre en compte à la fois le trouble schizophrénique et le trouble lié à l'usage de cocaïne. Ce type de traitement tient compte de l'aspect biopsychosocial des deux pathologies coexistantes et fait appel à une approche multidisciplinaire au sein d'une même équipe [33]. L'approche thérapeutique combinée est une stratégie thérapeutique de choix et efficace dans l'addiction à la cocaïne. L'utilisation d'agents pharmacologiques et de techniques psychothérapeutiques, essentiellement comportementales, aux différentes phases de cette maladie (sevrage, prévention de la rechute) est préconisée [36]. Aucun des agents pharmacologiques que nous allons citer n'a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'indication trouble lié à l'usage de cocaïne.

Les *pistes pharmacologiques* prometteuses dans l'addiction à la cocaïne sont la N-acétylcystéine, le modafinil, la vigabatrine, le disulfirame et le topiramate. Aucun neuroleptique de première ou de seconde génération n'a démontré son efficacité dans cette pathologie addictive [36]. Cependant, ces molécules sont utilisées chez les schizophrènes consommateurs de cocaïne avec plus d'études concernant les antipsychotiques atypiques [24]. Une étude contrôlée en double aveugle de quatorze semaines a comparé l'olanzapine à la rispéridone et a montré une supériorité de la première molécule dans la réduction de l'usage de cocaïne chez les schizophrènes. La rispéridone a été retrouvée comme efficace dans la réduction du *craving*. Une étude rétrospective a montré une efficacité supérieure de la rispéridone et de la ziprasidone par rapport à l'olanzapine et aux neuroleptiques retard classiques. Une étude pilote a montré que l'olanzapine pouvait réduire le *craving* en cocaïne des schizophrènes. Il en est de même avec l'aripiprazole. Il a été montré que la quétiapine était un traitement prometteur dans la schizophrénie et le trouble bipolaire avec ou sans comorbidité addictive. Cependant, cette molécule aurait un potentiel d'abus documenté. Les symptômes extrapyramidaux comme le parkinsonisme, les dyskinésies, les dystonies, l'akathisie sont des manifestations cliniques motrices secondaires aux traitements antipsychotiques utilisés dans la schizophrénie. Les substances psychoactives interagissent avec les antispychotiques et sont à l'origine de symptômes extrapyramidaux. La cocaïne a été retrouvée comme étant un facteur de risque majeur d'effets indésirables extrapyramidaux [42]. Enfin, le topiramate a été utilisé dans ce trouble comorbide. La majorité des agents pharmacologiques ont été testés dans des essais pilotes ou sont issus de cas rapportés. Des essais contrôlés contre placebo sont nécessaires.

L'*approche comportementale* est complémentaire de l'approche médicamenteuse dans la prise en charge des schizophrènes comorbides. En translatant ce qui est fait en addictologie avec l'utilisation de la gestion des contingences, des entretiens motivationnels et de la thérapie cognitive et comportementale [35], les équipes de chercheurs ont mis en évidence des

résultats prometteurs. Le renforcement positif utilisé dans la gestion des contingences a permis de réduire l'usage de cocaïne chez les schizophrènes dépendants [56] ou d'initier l'abstinence. L'approche motivationnelle a également été utilisée pour initier une préparation au changement de comportement. Les résultats des études démontrent l'intérêt d'une telle approche avec cependant des résultats variables [35]. Les programmes psychothérapeutiques combinés, c'est-à-dire incluant les entretiens motivationnels, du renforcement comportemental reposant sur les bases de la gestion des contingences et de l'entraînement aux compétences sociales, sont efficaces. Nous n'avons pas retrouvé de données dans la littérature concernant l'approche de type analytique.

Tabac

Malgré une baisse de sa prévalence, le tabagisme est toujours la première cause de mortalité prématurée évitable dans les pays occidentaux [45]. En France, on évalue la mortalité liée au tabagisme à 60 000 morts par an [5]. Un fumeur continuant à fumer toute sa vie a une chance sur deux de mourir de complications de son tabagisme. On retrouve au premier rang de ces complications létales les cancers, les maladies cardiovasculaires et les pathologies respiratoires.

La morbidité et la mortalité liée au tabagisme sont plus importantes parmi les personnes souffrant de pathologies psychiatriques, chez lesquelles on retrouve une prévalence du tabagisme particulièrement importante [13]. Les études américaines montrent une prévalence du tabagisme oscillant entre 65 et 90 % chez les schizophrènes [65], la plus élevée parmi les malades mentaux. Elle peut atteindre le triple de celle de la population générale. Une méta-analyse ayant inclus 42 études conduites dans une vingtaine de pays a confirmé le lien significatif entre le tabagisme et la schizophrénie, lien qui persiste après prise en compte des facteurs confondants [13]. De même, les schizophrènes ont un taux d'arrêt du tabac particulièrement faible. Comparé aux autres fumeurs, les schizophrènes fument plus de cigarettes, ont une dépendance nicotinique plus importante et semblent extraire plus de nicotine de chacune de leur cigarette [65].

Les schizophrènes cumulent des facteurs de risque qui viennent aggraver l'impact du tabagisme. C'est pourquoi on retrouve une mortalité particulièrement élevée par maladie cardiovasculaire et cancer dans cette population. Le tabagisme vient également aggraver la précarité socio-économique des schizophrènes, chez lesquels on retrouve typiquement qu'environ 30 % de leurs ressources financières sont grevées par cette addiction.

Interactions médicamenteuses

L'évolution de la schizophrénie est impactée par le tabagisme, au moins par son effet sur le métabolisme des médicaments, qui explique une part de la variation interindividuelle de leur efficacité. Certains constituants du tabac accélèrent le métabolisme des antipsychotiques par la voie du cytochrome P450 CYP1A2 [16]. Ainsi, le taux plasmatique des antipsychotiques métabolisés par ce cytochrome, comme l'halopéridol, la chlorpromazine, la fluphénazine, la clozapine et l'olanzapine, sont diminués, parfois sensiblement [17]. Par exemple, une consommation aussi faible que cinq cigarettes par jour peut réduire les taux plasmatiques d'olanzapine de plus de 50 %. L'arrêt du tabac peut induire une augmentation brutale et significative de la concentration plasmatique de médicaments et par conséquent des effets secondaires. Il est par conséquent nécessaire de suivre de près ces patients lors de leur sevrage tabagique, afin d'adapter leur posologie d'antipsychotiques. On peut noter qu'il ne semble pas y avoir d'interaction entre le tabac et la rispéridone et l'aripiprazole, tous deux métabolisés par les cytochromes CYP2D6 et CYP3A [16].

Inversement, les antipsychotiques peuvent avoir un impact sur l'arrêt du tabac. Par exemple, les patients souffrant de schizophrénie augmentent leur tabagisme après l'introduction de l'halopéridol et au contraire réduisent leur consommation de tabac lors d'un traitement par clozapine, olanzapine ou rispéridone [16]. Cet effet pourrait être dû à une augmentation de la libération de la dopamine dans le cortex préfrontal [54], ainsi qu'à l'augmentation de la transmission NMDA préfrontale [32].

Aspects thérapeutiques

Contrairement à ce qui est souvent pensé, il semble bien que les schizophrènes fumeurs soient intéressés par une réduction ou un arrêt de leur tabagisme ; ils sont

volontaires pour participer à un groupe d'aide à l'arrêt du tabac s'il leur est proposé. Bien que ces patients aient des taux de succès le plus souvent réduits par rapport aux fumeurs sans troubles mentaux, les recommandations pour le traitement de la dépendance tabagique ne diffèrent pas [2, 3, 19].

L'intervention brève doit être systématique [21]. Elle est composée d'une recherche systématique d'un tabagisme chez tous les patients prenant contact avec un système de soins, que cette personne souffre de troubles psychiatriques ou non. Si le patient est fumeur, il faut toujours lui recommander l'arrêt du tabac [21]. Il n'existe pas de contre-indication à l'arrêt du tabac, et toute fenêtre d'opportunité est à saisir, y compris chez les fumeurs souffrant de troubles mentaux [3, 19]. Il faut donc systématiquement demander à ces patients s'ils souhaitent arrêter ou réduire leur consommation de tabac [21]. Si le patient semble intéressé, il faut mettre en œuvre une aide, au minimum pharmacologique, ou l'adresser à une consultation spécialisée, et mettre en place un suivi [21]. Il existe trois options pharmacologiques dans l'aide à l'arrêt du tabac : les traitements de substitution nicotinique, le bupropion et la varénicline [3]. Ils sont tous trois recommandés chez les fumeurs schizophrènes, sans restriction particulière [2, 3, 19, 62]. Le soutien psychologique a démontré son efficacité dans le sevrage tabagique [3, 19].

Compte tenu des ressources en stratégies de *coping* et du soutien social plus souvent limités chez les schizophrènes, il est en général recommandé de prévoir un suivi plus intense et plus rapproché chez ces patients [3, 19]. Il est également souvent utile de faire preuve de souplesse dans la mise en œuvre des stratégies, en privilégiant ou en acceptant une approche progressive, pas à pas [3, 19].

RÉFÉRENCES

1. ANAES. Conférence de consensus. Objectifs, indications et modalités du sevrage du patient alcoolodépendant. Agence nationale d'accréditation et d'evaluation en santé, Paris, SF d'Alcoologie, 1999.
2. AUBIN HJ. Management of emergent psychiatric symptoms during smoking cessation. Curr Med Res Opin 2009, *25* : 519-525.
3. AUBIN HJ, KARILA L, REYNAUD M. Pharmacotherapy for smoking cessation : present and future. Curr Pharm Des, 2011, *17(14)* : 1343-1350.
4. BATEL P. Addiction and schizophrenia. Eur Psychiatry, 2000, 15 : 115-122.
5. BECK F, GUILBERT P, GAUTIER A. Baromètre santé 2005 : attitudes et comportements de santé. Saint-Denis, Éditions INPES, 2007, 593 pages.
6. BECK F, LEGLEYE S, SPILKA S. Cannabis, cocaïne, ecstasy : entre expérimentation et usage régulier. *In :* F Beck, A Gautier, P Guilbert. Baromètre santé 2005. Saint-Denis, Éditions INPES, 2007 : 168-221.
7. BENNETT ME, BELLACK AS, BROWN CH, DICLEMENTE C. Substance dependence and remission in schizophrenia : a comparison of schizophrenia and affective disorders. Addict Behav, 2009, *34* : 806-814.
8. BLANCHARD JJ, BROWN SA, HORAN WP, SHERWOOD AR. Substance use disorders in schizophrenia : review, integration, and a proposed model. Clin Psychol Rev, 2000, *20* : 207-234.
9. BOWIE CR, SERPER MR, RIGGIO S, HARVEY PD. Neurocognition, symptomatology, and functional skills in older alcohol-abusing schizophrenia patients. Schizophr Bull, 2005, *31* : 175-182.
10. CANTOR-GRAAE E, NORDSTROM LG, MCNEIL TF. Substance abuse in schizophrenia : a review of the literature and a study of correlates in Sweden. Schizophr Res, 2001, *48* : 69-82.
11. COPERSINO ML, SERPER MR, VADHAN N et al. Cocaine craving and attentional bias in cocaine-dependent schizophrenic patients. Psychiatry Res, 2004, *128* : 209-218.
12. DACKIS CA, O'BRIEN CP. Cocaine dependence : a disease of the brain's reward centers. J Subst Abuse Treat, 2001, *21* : 111-117.
13. DE LEON J, DIAZ FJ. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. Schizophr Res, 2005, *76* : 135-157.
14. DERVAUX A, BAYLE FJ, LAQUEILLE X et al. Is substance abuse in schizophrenia related to impulsivity, sensation seeking, or anhedonia ? Am J Psychiatry, 2001, *158* : 492-494.
15. DERVAUX A, BAYLE FJ, LAQUEILLE X et al. Validity of the CAGE questionnaire in schizophrenic patients with alcohol abuse and dependence. Schizophr Res, 2006, *81* : 151-155.
16. DERVAUX A, LAQUEILLE X. Tobacco and schizophrenia : therapeutic aspects. Encephale, 2007, *33* : 629-632.
17. DESAI HD, SEABOLT J, JANN MW. Smoking in patients receiving psychotropic medications : a pharmacokinetic perspective. CNS Drugs, 2001, *15* : 469-494.
18. DIXON L, HAAS G, WEIDEN PJ et al. Drug abuse in schizophrenic patients : clinical correlates and reasons for use. Am J Psychiatry, 1991, *148* : 224-230.
19. FAGERSTROM K, AUBIN HJ. Management of smoking cessation in patients with psychiatric disorders. Curr Med Res Opin, 2009, *25* : 511-518.
20. FAVRE JD. Schizophrenia and alcohol abuse : clinical data. Encephale, 2003, *29 (Suppl. 2)* : 20-22.
21. FIORE MC, JAÉN CR, BAKER TB et al. Treating tobacco use and dependence : 2008 update. Clinical Practice Guideline, 2008 [cited 2010 October 1], Available from : http ://www.ncbi.nlm.nih.gov.gate2.inist.fr/books/NBK12193/.
22. FOTI DJ, KOTOV R, GUEY LT, BROMET EJ. Cannabis use and the course of schizophrenia : 10-year follow-up after first hospitalization. Am J Psychiatry, 2010, *167* : 987-993.
23. GONZALEZ-PINTO A, ALBERICH S, BARBEITO S et al. Cannabis and First-Episode Psychosis : Different Long-term

Outcomes Depending on Continued or Discontinued Use. Schizophrenia Bulletin, 2011, *37* : 631-639.
24. Green AI. Schizophrenia and comorbid substance use disorder : effects of antipsychotics. J Clin Psychiatry, 2005, *66* (*Suppl 6*) : 21-26.
25. Green B, Young R, Kavanagh D. Cannabis use and misuse prevalence among people with psychosis. British Journal of Psychiatry, 2005, *187* : 306-313.
26. Gregg L, Barrowclough C, Haddock G. Reasons for increased substance use in psychosis. Clin Psychol Rev, 2007, *27* : 494-510.
27. Haas C, Karila L, Lowenstein W. Cocaine and crack addiction : a growing public health problem. Bull Acad Natl Med, 2009, *193* : 947-62, discussion 962-963.
28. Habets P, Marcelis M, Gronenschild E et al. Reduced cortical thickness as an outcome of differential sensitivity to environmental risks in schizophrenia. Biol Psychiatry, 2011, *69* : 487-494.
29. Hambrecht M, Hafner H. Do alcohol or drug abuse induce schizophrenia ? Nervenarzt, 1996, *67* : 36-45.
30. Heila H, Heikkinen ME, Isometsa ET et al. Life events and completed suicide in schizophrenia : a comparison of suicide victims with and without schizophrenia. Schizophr Bull, 1999, *25* : 519-531.
31. Hickman M, Vickerman P, Macleod J et al. If cannabis caused schizophrenia--how many cannabis users may need to be prevented in order to prevent one case of schizophrenia ? England and Wales calculations. Addiction, 2009, *104* : 1856-1861.
32. Jardemark K, Marcus MM, Konradsson A, Svensson TH. The combination of nicotine with the D2 antagonist raclopride or the weak D4 antagonist L-745,870 generates a clozapine-like facilitation of NMDA receptor-mediated neurotransmission in pyramidal cells of the rat medial prefrontal cortex. Int J Neuropsychopharmacol, 2005, *8* : 157-162.
33. Karila L. Troubles psychiatriques et addictions. Paris, Édition Phase 5, 2011.
34. Karila L, Beck F, Legleye S, Reynaud M. Cocaine : from recreational use to dependence. Rev Prat, 2009, *59* : 821-825.
35. Karila L, Reynaud M. Therapeutic approaches to cocaine addiction. Rev Prat, 2009, *59* : 830-834.
36. Karila L, Reynaud M, Aubin HJ et al. Pharmacological treatments for cocaine dependence : is there something new ? Curr Pharm Des, 2011, *17(14)* : 1359-1368.
37. Kessler RC. The epidemiology of dual diagnosis. Biol Psychiatry, 2004, *56* : 730-737.
38. Kolliakou A, Joseph C, Ismail K et al. Why do patients with psychosis use cannabis and are they ready to change their use ? International Journal of Developmental Neuroscience, 2011, in press.
39. Koskinen J, Lohonen J, Koponen H et al. Prevalence of alcohol use disorders in schizophrenia-a systematic review and meta-analysis. Acta Psychiatr Scand, 2009, *120* : 85-96.
40. Koskinen J, Lohonen J, Koponen H et al. Rate of Cannabis Use Disorders in Clinical Samples of Patients With Schizophrenia : A Meta-analysis. Schizophr Bull, 2010, *36* : 1115-1130.
41. Le Fauve CE, Litten RZ, Randall CL et al. Pharmacological treatment of alcohol abuse/dependence with psychiatric comorbidity. Alcohol Clin Exp Res, 2004, *28* : 302-312.
42. Maat A, Fouwels A, de Haan L. Cocaine is a Major Risk Factor for Antipsychotic Induced Akathisia, Parkinsonism and Dyskinesia. Psychopharmacol Bull, 2008, *41* : 5-10.
43. Makkos Z, Fejes L, Inczedy-Farkas G et al. Psychopharmacological comparison of schizophrenia spectrum disorder with and without cannabis dependency. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2011, *35* : 212-217.
44. Martins SS, Gorelick DA. Conditional substance abuse and dependence by diagnosis of mood or anxiety disorder or schizophrenia in the US population. Drug Alcohol Depend, 2011, *119(1-2)* : 28-36.
45. Mathers CD Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med, 2006, *3* : e442.
46. Mueser KT, Crocker AG, Frisman LB et al. Conduct disorder and antisocial personality disorder in persons with severe psychiatric and substance use disorders. Schizophr Bull, 2006, *32* : 626-636.
47. Mueser KT, Drake RE, Wallach MA. Dual diagnosis : a review of etiological theories. Addict Behav, 1998, *23* : 717-734.
48. Peer J, Bennett ME, Bellack AS. Neurocognitive characteristics of individuals with schizophrenia and cocaine dependence : comparison of currently dependent and remitted groups. J Nerv Ment Dis, 2009, *197* : 631-634.
49. Potvin S, Sepehry AA, Stip E. A meta-analysis of negative symptoms in dual diagnosis schizophrenia. Psychol Med, 2006, *36* : 431-440.
50. Rais M, Cahn W, Van Haren N et al. Excessive brain volume loss over time in cannabis-using first-episode schizophrenia patients. Am J Psychiatry, 2008, *165* : 490-496.
51. Rasanen P, Tiihonen J, Isohanni M et al. Schizophrenia, alcohol abuse, and violent behavior : a 26-year followup study of an unselected birth cohort. Schizophr Bull, 1998, *24* : 437-441.
52. Regier DA, Farmer ME, Rae DS et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. JAMA, 1990, *264* : 2511-2518.
53. Ringen PA, Melle I, Birkenaes AB et al. Illicit drug use in patients with psychotic disorders compared with that in the general population : a cross-sectional study. Acta Psychiatr Scand, 2008, *117* : 133-138.
54. Rollema H, Lu Y, Schmidt AW, Zorn SH. Clozapine increases dopamine release in prefrontal cortex by 5-HT1A receptor activation. Eur J Pharmacol, 1997, *338* : R3-5.
55. Salyers MP, Mueser KT. Social functioning, psychopathology, and medication side effects in relation to substance use and abuse in schizophrenia. Schizophr Res, 2001, *48* : 109-123.
56. Shaner A, Roberts LJ, Eckman TA et al. Monetary reinforcement of abstinence from cocaine among mentally ill

patients with cocaine dependence. Psychiatr Serv, 1997, *48* : 807-810.
57. SOLOWIJ N, JONES K, ROZMAN M et al. Verbal learning and memory in adolescent cannabis users, alcohol users and non-users. Psychopharmacology, 2011, *216* : 131-144.
58. SULLIVAN EV, ROSENBLOOM MJ, SERVENTI KL et al. Effects of alcohol dependence comorbidity and antipsychotic medication on volumes of the thalamus and pons in schizophrenia. Am J Psychiatry, 2003, *160* : 1110-1116.
59. SWARTZ MS, WAGNER HR, SWANSON JW et al. Substance use and psychosocial functioning in schizophrenia among new enrollees in the NIMH CATIE study. Psychiatr Serv, 2006, *57* : 1110-1116.
60. SWENDSEN J, BEN-ZEEV D, GRANHOLM E. Real-time electronic ambulatory monitoring of substance use and symptom expression in schizophrenia. Am J Psychiatry, 2011, *168* : 202-209.
61. TEK C, SRIHARI V, TEK E. Successful acamprosate treatment of alcohol dependence in schizophrenia. Schizophr Res, 2008, *106* : 373.
62. TSOI DT, PORWAL M, WEBSTER AC. Interventions for smoking cessation and reduction in individuals with schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev, 2010, *6* : CD007253.
63. WOBROCK T, SOYKA M. Pharmacotherapy of patients with schizophrenia and substance abuse. Expert Opin Pharmacother, 2009, *10* : 353-367.
64. ZAMMIT S, MOORE TH. Lingford-Hughes A et al. Effects of cannabis use on outcomes of psychotic disorders : systematic review. Br J Psychiatry, 2008, *193* : 357-363.
65. ZIEDONIS D, HITSMAN B, BECKHAM JC et al. Tobacco use and cessation in psychiatric disorders : National Institute of Mental Health report. Nicotine Tob Res, 2008, *10* : 1691-1715.

17

Pathologies somatiques associées à la schizophrénie

....

H. Khlif, F. Gressier, M.N. Vacheron et E. Corruble

Les patients souffrant de schizophrénie présentent une prévalence des maladies somatiques et une mortalité précoce plus élevées que la population générale. Il existe quatre causes d'augmentation de la fréquence des comorbidités somatiques chez les patients schizophrènes : les facteurs se rapportant à la maladie elle-même, les facteurs secondaires aux traitements, les facteurs inhérents à la perception de la maladie, incluant la stigmatisation de la maladie mentale, et enfin les facteurs physiques [34]. Ces comorbidités péjorent le pronostic de la schizophrénie, réduisent la qualité de vie de ces patients et augmentent leur mortalité précoce. Une prise en charge adaptée de ces comorbidités permettrait donc d'obtenir une amélioration significative de la santé des patients schizophrènes, et par là même de leur qualité et de leur espérance de vie.

Seront abordés dans ce chapitre des éléments d'épidémiologie, les comorbidités les plus fréquentes, le problème de la perte de chances et enfin les recommandations actuelles en termes de prévention et de prise en charge des pathologies somatiques associées à la schizophrénie.

Éléments d'épidémiologie

Plus de 50 % des patients schizophrènes présentent un autre diagnostic de pathologie médicale [39]. Les maladies mentales sévères, et plus particulièrement la schizophrénie, s'accompagnent souvent de pathologies somatiques chroniques, avec en premier lieu les pathologies cardiovasculaires et le diabète.

La schizophrénie est considérée comme un facteur de diminution de l'espérance de vie, les causes naturelles de décès étant responsables de 60 % des décès, contre 40 % de décès par suicide. Certains auteurs considèrent ainsi que les patients schizophrènes vivent en moyenne vingt-cinq années de moins que la population générale [28].

Les patients schizophrènes ont un taux plus important de facteurs de risque évitables, tels que le tabagisme, l'abus d'alcool, un régime alimentaire peu équilibré et un manque d'exercice physique [32].

Les principales maladies somatiques responsables de la mortalité chez les patients schizophrènes sont les maladies cardiovasculaires, qui sont souvent le résultat de problèmes de santé associés à leur maladie mentale, incluant entre autres l'obésité, le syndrome métabolique ou le diabète. Ces maladies somatiques ont un pronostic plus sombre dans la population des patients schizophrènes par rapport à la population générale, du fait notamment d'une moindre accessibilité aux soins.

Les effets indésirables des traitements antipsychotiques peuvent également expliquer l'augmentation du risque de comorbidités somatiques chez les patients traités. Et la confusion entre pathologie somatique et effet indésirable du traitement psychotrope peut être à l'origine de retards de diagnostic et de traitement [31].

Les pathologies somatiques les plus fréquentes

Le diabète

La relation entre schizophrénie et diabète est connue depuis longtemps, avant même l'avènement des

neuroleptiques. Il s'agit essentiellement du diabète de type II, dont les complications à terme sont sévères, par exemple coronaropathie, néphropathie, neuropathie ou accident vasculaire cérébral. Plusieurs études ont montré une augmentation de la prévalence du diabète (9-14 %) chez les schizophrènes par rapport à la population générale (4 %), le risque relatif de développer un diabète étant ainsi deux à trois fois plus élevé [15]. L'augmentation de la prévalence du diabète chez les sujets schizophrènes est constatée même en l'absence de traitement antipsychotique [22]. Cette augmentation pourrait être expliquée par des facteurs génétiques, par une hygiène de vie défectueuse (sédentarité, régime alimentaire déséquilibré), par l'augmentation de la prévalence de l'obésité chez les patients schizophrènes, et par le traitement antipsychotique [22].

Le lien entre obésité et diabète est bien documenté. Une étude prospective de suivi sur dix ans en population générale a montré que les personnes ayant un indice de masse corporelle (IMC) au moins égal à 35 ont un risque de développer un diabète vingt fois supérieur aux individus ayant un IMC inférieur à 25 dans la même catégorie de genre et d'âge [18]. L'obésité abdominale, surveillée par simple mesure du périmètre abdominal, est associée à un risque multiplié par deux d'infarctus du myocarde. Ainsi, obésité et diabète pourraient expliquer 25 % des décès par maladie cardiovasculaire ou cérébrovasculaire chez les patients schizophrènes [4].

De plus, les antipsychotiques peuvent être à l'origine de diabètes de type II. Après l'introduction des premiers neuroleptiques dans les années 1950, une augmentation de la prévalence du diabète a été rapportée chez les patients traités, puis un deuxième pic a été observé dans les années 1990, lors de l'introduction des antipsychotiques de seconde génération. Tous les antipsychotiques ou neuroleptiques peuvent favoriser la survenue de diabète, mais les molécules les plus à risque sont la clozapine et l'olanzapine [19]. Une étude rétrospective a montré que l'incidence du diabète chez les patients traités par des neuroleptiques classiques était de 7,7 pour 1000, et de 9,8 pour 1 000 chez les patients traités par des antipsychotiques de seconde génération [7].

Les antipsychotiques augmenteraient le risque de diabète en induisant une prise de poids mais également par des effets directs sur la sensibilité à l'insuline (insulinorésistance) [19]. La coprescription de psychotropes de familles différentes (antidépresseurs, thymorégulateurs…), fréquente chez les patients souffrant de schizophrénie, serait un facteur majorant le risque d'obésité et de diabète.

Ainsi, la survenue d'un diabète chez les patients souffrant de schizophrénie dépendrait de multiples facteurs : outre des facteurs génétiques, seraient impliquées des anomalies intrinsèques du métabolisme du glucose chez les schizophrènes. La prise de poids, les habitudes de vie (régime alimentaire, sédentarité) et les médicaments antipsychotiques sont des facteurs de risque supplémentaires.

Les maladies cardiovasculaires

Les patients souffrant de schizophrénie ont un risque de développer une maladie cardiovasculaire et une morbimortalité cardiovasculaire précoce plus élevés que la population générale : le risque de décès par cause cardiovasculaire est deux à trois fois plus élevé chez les schizophrènes que dans la population générale [42].

Il est classique dans la littérature actuelle de dissocier les facteurs de risque « non modifiables » des facteurs de risque « modifiables » ou « évitables ». Les facteurs de risque « non modifiables » sont l'âge, le sexe, les facteurs génétiques. Les facteurs de risque « modifiables » comprennent l'obésité, le tabagisme, le diabète, l'hyperlipidémie, la sédentarité, les facteurs nutritionnels, l'alcool et les traitements psychotropes.

Les traitements antipsychotiques ont une action directe sur l'électrophysiologie cardiaque. Un des facteurs les plus importants contribuant aux arythmies cardiaques et à la mort subite est l'allongement de l'espace QT sous antipsychotiques [3]. L'allongement de l'espace QT peut être responsable de l'apparition de torsades de pointes, d'arythmies, de syncopes, de fibrillation ventriculaire et de mort subite. Le risque est plus important pour des valeurs du QT supérieures à 500 ms [9].

Le syndrome métabolique constitue un autre facteur de risque cardiovasculaire. Sa définition est résumée dans le tableau 17-I. La pertinence du syndrome métabolique réside dans le fait que sa présence est associée à une augmentation de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires. Ce risque est alors essentiellement coronarien [10]. Des travaux récents ont montré que les patients schizophrènes naïfs de traitement antipsychotique ont une prévalence du syndrome métabolique augmentée par rapport à des sujets contrôles.

TABLEAU 17-I. – Critères de définition du syndrome métabolique (d'après *l'International Diabetes Federation*, [1]).

Critère obligatoire : obésité abdominale, définie par un périmètre abdominal ≥ 102 cm chez l'homme et 88 cm chez la femme
Au moins deux critères parmi les suivants : – hypertiglycéridémie > 1,5 g/l ou traitement spécifique de cette anomalie – HDL-cholestérol < à 0,4g/l chez l'homme et < 0,5 g/l chez la femme, ou traitement spécifique de cette anomalie – tension artérielle systolique ≥ 130 mmHg, ou diastolique ≥ 85 mmHg, ou traitement en cours d'une hypertension artérielle connue – glycémie à jeun ≥ 1,1 g/l ou diabète de type II connu ou traitement spécifique correspondant

Le syndrome métabolique est présent chez environ un patient sur six lors d'un premier épisode psychotique, et un patient sur deux après vingt ans de suivi [24].

Un autre risque est la survenue d'une cardiomyopathie sous traitement neuroleptique, en particulier par clozapine. Elle survient en général dans les six semaines suivant l'introduction du traitement. Son taux de mortalité est élevé, d'environ 40 % [37].

La fréquence du tabagisme chez les patients schizophrènes (85 %) est plus importante que dans la population générale (25 %), et ce quels que soient le pays ou la culture [13]. Le rapport de l'OMS (2009) montre un taux de mortalité dû au tabac, toutes causes confondues, de 12 % chez les hommes et de 6 % chez les femmes. Et le tabac multiplie par trois le risque de coronaropathies [42].

De plus, le tabac agit comme un inducteur enzymatique de l'isoenzyme 1A2 du cytochrome P450, induisant une accélération du métabolisme de certains antipsychotiques, réduisant ainsi leur activité si, comme c'est le cas pour la majorité d'entre eux, leurs métabolites sont inactifs [44].

Les maladies infectieuses

Syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA)

Il existe très peu d'études qui traitent de la comorbidité entre SIDA et troubles mentaux dans la littérature. Le taux d'infection par le virus d'immunodéficience humaine (VIH) chez les patients souffrant de schizophrénie est supérieur à celui de la population générale (jusqu'à 20 % contre 1-3 % dans la population générale). Les liens entre ces deux pathologies pourraient être expliqués par l'abus de substances injectables, les rapports sexuels non protégés avec des personnes à risque et la multiplicité des partenaires.

Schizophrénie et SIDA entretiennent des rapports complexes à plus d'un titre. D'abord, les traitements antirétroviraux peuvent augmenter le risque d'apparition de complications métaboliques, risque déjà augmenté avec les traitements antipsychotiques. De plus, la maladie mentale, surtout lors des phases de décompensation, pourrait entraver l'observance du traitement antirétroviral [41]. Enfin, la stigmatisation dont font l'objet les sujets souffrant de schizophrénie pourrait être exacerbée par la coexistence d'une infection par le VIH. Elle augmente la marginalisation de ces personnes et entrave encore davantage leurs soins [16].

Hépatite C

Les patients présentant des troubles mentaux sévères, tels que la schizophrénie, ont un risque accru de contracter le virus de l'hépatite C. Le taux est estimé à environ 20 % [46]. Les principaux facteurs de risque de contracter l'hépatite C sont l'utilisation de drogue par voie intraveineuse et les conduites sexuelles à risque. L'infection par l'hépatite C peut être silencieuse pendant plusieurs années. Il est donc important de proposer aux patients souffrant de schizophrénie de pratiquer des sérologies, aussi bien en hospitalisation que dans le cadre d'un suivi ambulatoire.

L'interféron α et la ribavirine sont les traitements habituels de l'hépatite C. Cependant, ces traitements induisent des complications psychiatriques, et notamment des symptômes dépressifs marqués dans 20 % des cas [14]. La prescription de tels traitements nécessite donc une surveillance spécifique chez les patients souffrant de schizophrénie.

Les cancers

Le rapport entre schizophrénie et cancer est probablement complexe. Les données de la littérature sont très disparates concernant la prévalence de cette association.

Certaines études montrent une incidence élevée [35] ou identique [8] de cancers chez les patients schizophrènes, par comparaison à la population générale.

Cependant, la plupart des études montrent une incidence diminuée de maladies néoplasiques chez les patients schizophrènes [25]. Ces résultats peuvent paraître paradoxaux car l'on pourrait s'attendre à trouver une incidence élevée de cancers chez les patients schizophrènes, compte tenu du fort taux de tabagisme, d'abus de substances, d'obésité, de manque d'équilibre alimentaire [25].

Une des hypothèses avancées pour expliquer l'incidence diminuée du cancer chez les schizophrènes est le gène *p53*, qui aurait la possibilité de bloquer le développement de tumeurs cancéreuses. Ce gène induit, via l'apoptose, le double effet de perturber le développement neurologique et de protéger contre le cancer [6]. Pour soutenir cette hypothèse, des études de prévalence du cancer chez les parents de patients schizophrènes ont été réalisées, et ont trouvé une moindre incidence du cancer (tous types et localisations confondus) dans cette population par rapport à la population générale [21]. D'autres hypothèses ont été formulées, parmi lesquelles on peut citer le sous-diagnostic du cancer dans cette population, l'espérance de vie raccourcie, l'effet protecteur de certains traitements antipsychotiques. Ainsi, les phénothiazines ont montré une activité antitumorale dans des études réalisées in vitro, par l'intermédiaire d'un blocage de la synthèse et des mouvements du cholestérol et des lipides dans les cellules cancéreuses [40]. Si ces traitements peuvent avoir un effet protecteur, ils peuvent également présenter des effets indésirables qui augmentent le risque de cancer, notamment par l'intermédiaire de l'hyperprolactinémie qu'ils peuvent induire. L'hyperprolactinémie a en effet été incriminée dans la genèse du cancer du sein [23].

On notera que les localisations de cancers les plus fréquentes chez les patients schizophrènes sont le poumon pour les hommes et le sein pour les femmes.

L'hyperprolactinémie

L'hyperprolactinémie se définit par une élévation de la concentration sanguine matinale de la prolactine au-delà de 20 ng/ml chez l'homme et de 25 ng/ml chez la femme [43]. L'hyperprolactinémie induit dans les deux sexes des troubles sexuels, une réduction de la densité minérale osseuse et une augmentation du risque cardiovasculaire [38] ; chez la femme, galactorrhée, aménorrhée ou dysménorrhée, anovulation et augmentation du risque de cancer du sein et du col de l'utérus ; chez l'homme, impuissance, azoospermie, gynécomastie et galactorrhée.

Les causes de l'hyperprolactinémie sont soit physiologiques (grossesse, allaitement), soit pathologiques (lésions de la région hypothalamo-hypophysaire), soit iatrogènes avec les antipsychotiques [26].

L'augmentation du taux sanguin de prolactine induit par les antipsychotiques, indicateur du blocage des récepteurs D2, serait dose-dépendante et susceptible d'augmenter le risque de développer des tumeurs pituitaires [30].

Les troubles neurologiques

L'évolution de la maladie schizophrénique est souvent accompagnée de manifestations neurologiques diverses. Certaines coexistent avec la maladie ou sont l'une des expressions cliniques de celle-ci, d'autres sont la conséquence de la maladie elle-même ou de son traitement.

Les signes neurologiques mineurs

Ils sont à type de troubles de l'intégration sensorielle ou motrice, de troubles de la coordination, des réflexes et de l'activité motrice de base, ou de mouvements anormaux involontaires. Ces signes sont parfois considérés comme des endophénotypes, désignant des traits intermédiaires intrinsèques entre les anomalies géniques et la symptomatologie [48].

Les symptômes neurologiques liés aux traitements antipsychotiques

Les plus fréquents sont l'état d'indifférence psychomotrice et les effets extrapyramidaux, décrits par Delay et Deniker, les dystonies aiguës, les dyskinésies tardives et l'akathisie-tasikinésie. Ils sont observés chez plus de la moitié des patients traités par antipsychotiques.

Les troubles digestifs

La constipation liée aux effets anticholinergiques des antipsychotiques est fréquente, touchant 20 % des patients traités par des antipsychotiques. Des décompensations sévères peuvent en découler, comme l'iléus paralytique ou l'occlusion intestinale [11].

Le problème de la perte de chances

La mortalité par maladie somatique augmente significativement chez les schizophrènes par rapport à la population générale. La perte de chances survient aux trois étapes du recours aux soins, du diagnostic et de l'accès aux thérapeutiques.

L'accès aux soins est moins bon pour les patients schizophrènes que pour la population générale, et ce pour plusieurs raisons. L'impact de l'absence d'assurance et du coût des soins est bien documenté aux États-Unis [36]. En France, la législation a prévu, par la circulaire du 14 mars 1990 [27], une continuité entre soins psychiatriques et somatiques. La circulaire du 30 juillet 1992 [5] insiste, quant à elle, sur l'organisation des urgences psychiatriques pour améliorer la prise en charge de problèmes somatiques chez les patients souffrant de maladies mentales.

Trente-cinq pour cent des patients schizophrènes souffrent en effet d'une pathologie somatique non diagnostiquée [47]. Les études rapportent une fréquence de consultations chez le médecin généraliste au moins comparable à celle retrouvée dans la population générale. Mais, même lorsque les patients schizophrènes sont vus par un médecin, leurs maladies physiques restent souvent sous-diagnostiquées. Les médecins généralistes peuvent percevoir, à tort, les plaintes des patients psychotiques comme étant « psychosomatiques » ou « fonctionnelles », c'est-à-dire non lésionnelles. La stigmatisation des personnes atteintes de maladie mentale contribue à ce type d'attitudes. De même, les patients schizophrènes subissent moins d'interventions thérapeutiques, en particulier chirurgicales (par exemple la pose d'un stent ou un pontage coronarien). Ils sont moins susceptibles de bénéficier d'une artériographie cérébrovasculaire ou d'un traitement par warfarine après un accident vasculaire cérébral ou d'un dépistage de cancers que les sujets non atteints de schizophrénie [29]. Une perte de chances liée à un retard ou à une absence de diagnostic et à un moindre recours aux thérapeutiques est donc indiscutable pour les patients schizophrènes.

Cet état de fait procède de plusieurs facteurs. En premier lieu, la conception des soins, avec un manque de clarté quant à la responsabilité de la prise en charge de la santé physique des patients atteints de troubles mentaux (par les psychiatres ou les somaticiens), avec un manque de continuité entre les soins somatiques et psychiatriques.

Le sous-diagnostic des maladies somatiques chez les patients schizophrènes tiendrait également à des facteurs liés au patient. Les patients schizophrènes seraient réticents à consulter un médecin, car peu conscients d'éventuels problèmes de santé physique, isolés au plan social, avec des déficits cognitifs ou relationnels. Ils ont également plus de difficultés à exprimer leurs plaintes somatiques. Il est également établi que le seuil de douleur est plus élevé chez les schizophrènes, et notamment l'absence de douleur chez les schizophrènes victimes d'un infarctus du myocarde [20].

Toutes ces raisons font que les patients schizophrènes ont moins accès au diagnostic et à la prise en charge de maladies somatiques, ce qui accroît leur morbidité et leur mortalité. Il est donc important d'avoir à l'esprit ces facteurs et de les prendre en charge, afin d'améliorer la qualité des soins et d'offrir aux sujets souffrant de schizophrénie le même accès aux soins et le même droit à des soins de même qualité que n'importe quel autre sujet.

Les recommandations actuelles

Le psychiatre a une place centrale dans la prise en charge des problèmes somatiques chez les personnes souffrant de schizophrénie. Il doit être constamment en relation avec ses collègues somaticiens, car la prise en charge de ces patients ne peut se concevoir que dans la multidisciplinarité. L'objectif devrait donc être la prévention des maladies somatiques. Conscients de ce problème, plusieurs comités d'experts internationaux contribuent à l'élaboration de recommandations de suivi [2, 49, 17].

Évaluation initiale

Il importe d'identifier les facteurs de risque, modifiables et non modifiables, qui prédisposent à la survenue de complications métaboliques et cardiovasculaires. Les données recueillies au cours de la première consultation médicale doivent comprendre :

– le recueil méthodique de l'histoire médicale personnelle et familiale ;

– un examen clinique complet ;

– la mesure du poids et de la taille, permettant la mesure de l'indice de masse corporelle (IMC), exprimé en kg/m^2, en divisant le poids par le carré de la taille ;
– la mesure du périmètre abdominal, reflet de l'adiposité viscérale ;
– la mesure de la pression artérielle systolique et diastolique ;
– le bilan biologique sanguin avec une glycémie et un bilan lipidique (cholestérol total, cholestérol-HDL, cholestérol-LDL, triglycérides) à jeun ;
– un électrocardiogramme, dans la mesure où la prescription de plusieurs antipsychotiques est associée à l'allongement de l'intervalle QT (mesure du QT corrigé ou QTc), facteur prédictif de la survenue d'une arythmie ;
– l'éducation et l'information des patients et de la famille concernant l'arrêt de la consommation de tabac, le choix diététique, l'activité physique, ainsi que les effets indésirables présumés des thérapeutiques antipsychotiques sont également prioritaires.

Suivi ultérieur

Risque de diabète

Devant la prévalence accrue du diabète de type II chez les patients souffrant de schizophrénie, il est recommandé d'assurer une surveillance clinique et biologique. Le poids doit être mesuré toutes les 4 semaines durant 3 mois, puis 4 fois par an. Une glycémie à jeun doit être réalisée avant l'introduction d'un traitement antipsychotique, après 3 mois de traitement, puis 1 fois par an. La mesure de l'hémoglobine glycosylée (HbA1C) est un paramètre acceptable en seconde intention.

Pour les personnes à risque de développer un diabète (histoire familiale, IMC supérieur à 25, périmètre abdominal > 102 cm pour les hommes et 88 cm chez les femmes), il est nécessaire de contrôler la glycémie à jeun et l'HbA1C 4 fois par an après l'instauration du traitement, ensuite tous les ans. Une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/l ou une valeur de l'HbA1C supérieure à 7 % doivent conduire à une consultation spécialisée, avec la prescription de règles hygiénodiététiques et d'un traitement médicamenteux s'il est indiqué.

En cas de traitement par clozapine ou olanzapine, un changement de traitement doit être discuté.

Risque cardiovasculaire

Il est évalué à partir de l'âge, du sexe, de la présence ou non d'un diabète, d'un tabagisme, de la pression artérielle systolique, et enfin du bilan lipidique. En dehors de la possibilité d'avoir des examens de laboratoire, le poids et le périmètre ombilical sont deux variables qui permettent d'identifier simplement les sujets à haut risque cardiovasculaire.

Le périmètre ombilical, que les patients peuvent apprendre à mesurer seuls, est un indicateur sensible du syndrome métabolique. Il doit être inférieur à 94 cm chez les hommes et à 80 cm chez les femmes, et l'IMC inférieur ou égal à 25 kg/m^2 dans les deux sexes.

Une surveillance clinique et biologique doit être réalisée à court, moyen et long termes :
– mesure du poids et du périmètre abdominal en début de traitement, puis à chaque consultation durant les 6 premiers mois suivant l'instauration ou le changement de traitement, ensuite 4 fois par an ;
– dosages sanguins du cholestérol total, du LDL-cholestérol, du HDL-cholestérol et des triglycérides au moins tous les 2 ans lorsque le LDL-cholestérol est normal, et tous les 6 mois si ce dernier dépasse 130 mg/dl ;
– réalisation d'un électrocardiogramme avant l'instauration d'un traitement, ensuite à intervalles réguliers.

Il est recommandé d'intervenir en cas d'anomalie du bilan de surveillance. L'intervention consiste à prescrire des règles hygiénodiététiques. Si ces mesures s'avèrent inefficaces, un traitement médicamenteux doit être envisagé.

En termes de règles hygiénodiététiques, outre le régime alimentaire et l'exercice physique, il est important d'insister sur le rôle du tabagisme dans la genèse des troubles cardiovasculaires. Il est recommandé de conseiller l'arrêt du tabac à chaque consultation en donnant des informations claires concernant les risques encourus. Les objectifs du traitement des maladies cardiovasculaires sont résumés dans le tableau 17-II.

Hyperprolactinémie

D'éventuels symptômes liés à l'hyperprolactinémie doivent être systématiquement recherchés : dysfonctions sexuelles, troubles du cycle menstruel ou galactorrhée. Devant de tels symptômes, il est nécessaire de pratiquer un dosage sanguin de la prolactine. Le dosage de la prolactinémie devra également être pratiqué chez tous les patients présentant des facteurs de

TABLEAU 17-II. – Objectifs du traitement des maladies cardiovasculaires (d'après de Hert et al. [12]).

Paramètres	*Patients non diabétiques*	*Patients diabétiques*
Cholestérol total	< 5 mmol/l (< 190 mg/dl)	< 4,5 mmol/l (< 175 mg/dl)
LDL-cholestérol	< 3 mmol/l (< 115 mg/dl)	< 2,5 mmol/l (< 100 mg/dl)
Tension artérielle	< 140/90 mmHg	< 130/80 mmHg
HbA1C	–	< 7 %
Index de masse corporelle	< 25 kg/m²	< 25 kg/m²

risque d'hyperprolactinémie lors de la prise en charge initiale. Il servira de référence pour le suivi ultérieur. Il sera contrôlé après 3 mois de traitement équilibré, et 3 mois après toute augmentation de traitement.

Si l'élévation de la prolactinémie est importante sous traitement antipsychotique, il convient de diminuer les doses, voire de changer de molécule antipsychotique. Si l'élévation de la prolactinémie demeure, il faut alors rechercher un adénome hypophysaire, et la réalisation d'une IRM centrée sur la selle turcique est alors nécessaire dans le cadre du bilan étiologique.

CONCLUSION

La promotion de la santé physique est un problème majeur en psychiatrie, en particulier pour les sujets souffrant de schizophrénie. En effet, les patients atteints de schizophrénie sont plus à risque de souffrir de comorbidités somatiques que la population générale, avec, pour conséquence, une augmentation de la mortalité précoce due à des causes physiques, au premier rang desquelles les maladies cardiovasculaires.

Les psychiatres et somaticiens doivent connaître l'existence de ces comorbidités, afin de les rechercher activement et d'agir rapidement. Ces comorbidités peuvent être évaluées grâce à des mesures simples comme la pesée régulière, un examen physique et/ou un bilan biologique. Une série de recommandations a été élaborée par des experts afin d'optimiser cette prise en charge.

La sensibilisation du patient à travers une information et une éducation correctes vise à en faire un allié dans l'anticipation et la gestion des problèmes somatiques, et à aider à l'amélioration de la qualité de vie et à la diminution de la mortalité due à des causes « évitables ». L'amélioration des habitudes de vie (arrêt du tabac, exercice physique, régime alimentaire équilibré) peut également contribuer à réduire la morbidité et la mortalité des sujets souffrant de schizophrénie.

RÉFÉRENCES

1. ALBERTI KG, ZIMMET PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, part 1 : diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabetes Med, 1998, *15 :* 539-553.
2. AFFSAPS. Suivi cardio-métabolique des patients traités par antipsychotiques. Paris, 2010.
3. BÄR KJ, KOSCHKE M, BOETTGER MK et al. Acute psychosis leads to increased QT variability in patients suffering from schizophrenia. Schizophr Res, 2007, *95 :* 115-123.
4. BROWN S. Excess mortality in schizophrenia. A meta-analysis. Br J Psychiatry, 1997, *171 :* 502-8.
5. Bulletin officiel du ministère chargé de la santé n° 92/38, pages 89-98.
6. BURDICK KE, DEROSSE P, KANE JM, LENCZ T et al. Genetic Variation in the *MET* Proto-oncogene is Associated with Schizophrenia and General Cognitive Ability. Am J Psychiatry, 2010, *167* : 436-443.
7. CARLSON L, HORNBUCKLE K, DELISLE F et al. Diabetes mellitus and antipsychotic treatment in the United Kingdom. Eur Neuropsychopharmacol, 2006, *16 :* 366-375.
8. CATTS VS, CATTS SV, O'TOOLE BI, FROST AD. Cancer incidence in patients with schizophrenia and their first degree relatives- a meta-analysis. Acta Psychiatr Scand, 2008, *117 :* 323-336.
9. CORRUBLE E. Effets cardiovasculaires des antipsychotiques : synthèse pour le clinicien. Encephale, 2007, *33* : S27-30.
10. CORRUBLE E. The issue of mortality in schizophrenia. Therapie, 2008, *63* : 247-250.
11. DE HERT M, HUDYANA H, DOCKX L et al. Second-generation antipsychotics and constipation : a review of the literature. European Psychaitry, 2011, *26* : 34-44.
12. DE HERT M, DEKKER JM, WOOD D et al. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental Illness. Position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). Eur Psychiatry, 2009, *24 :* 412-424.
13. DE LEON J, DIAZ F. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. Schizophr Res, 2005, *76 :* 135-157.

14. Dieperink E, Willenbring ML, Ho SB. Neuropsychiatric symptoms associated with hepatitis C and interferon alpha : a review. Am J Psychiatry, 2000, *157 :* 867-876.
15. Dixon L, Weiden P, Delahanty J et al. Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples. Schizophrenia Bull, 2000, *26 :* 903-912.
16. Elkington KS, McKinnon K, Mann CG et al. Perceived Mental Illness Stigma and HIV Risk Behaviors Among Adult Psychiatric Outpatients in Rio de Janeiro, Brazil. Community Ment Health J, 2010, *46 :* 56-64.
17. Feve B, Corruble E. Troubles métaboliques des patients traités par antipsychotiques. Médecine Clinique, Endocrinologie Diabète, 2007, S16-S20.
18. Field AE, Coakley EH, Must A et al. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10 year period. Arch Intern Med, 2001, *161 :* 1581-1586.
19. Goff DC, Cather C, Evins E et al. Medical morbidity and mortality in schizophrenia : Guidelines for psychiatrists. J Clin Psychiatry, 2005, *66 :* 183-194.
20. Goldman LS. Medical illness in patients with schizophrenia. J Clin Psychiatry, 1999, *60 :* 10-15.
21. Grinshpoon A, Barchana M, Ponizovsky A et al. Cancer in schizophrenia : Is the risk higher or lower. Schizophr Res, 2005, *73 :* 333 -341.
22. Gury C. Schizophrenia, diabetes mellitus and antipsychotics. Encephale, 2004, *30 :* 382-391.
23. Harvey PW, Everett DJ, Springall CJ. Adverse effects of prolactin in rodents and human : breast and prostate cancer. J Psychoparmacol, 2008, *22* : 20-27.
24. Heald A. Physical health in schizophrenia : a challenge for antipsychotic therapy. European Psychiatry, 2010, *25 :* 6-11.
25. Hippisley-cox J, Vinogradova Y, Coupland C, Parker C. Risk of malignancy in patients with schizophrenia or bipolar disorder : nested case-control study. Arch Gen Psychiatry, 2007, *64 :* 1368-1376.
26. Holt RI. Medical causes and consequences of hyperprolactinaemia. A context of Psychiatrists. J Psychopharmacol, 2008, *22* : 28-37.
27. Journal Officiel de la République Française du 03/04/1990, pages 4060-4069.
28. Kilbourne AM, Morden ME, Austin K et al. Excess heart-disease-related mortality in a national study of patients with mental disorders : identifying modifiable risk factors. Gen Hosp Psychiatry, 2009, *31* : 555-563.
29. Kiseley S, Campbell LA, Wang Y. Treatment of ischaemic heart disease and stroke in individuals with psychosis under universal health care. Br J Psychiat, 2009, *196 :* 545-550.
30. Kleinberg DL, Davis JM, de Coster R et al. Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone. J Clin Psychopharmacol, 1999, *19* : 57-61.
31. Kozumplik O, Uzun S, Jakovljevic M. Psychotic disorders and comorbidity : somatic illness vs side effect. Psychiatria Danubia, 2009, *21* : 361-367.
32. Lambert TJ, Velakoulis D, Pantelis C. Medical Comorbidity in schizophrenia. Med J Aust, 2003, *178 :* 67-70.
33. Laursen TM, Munk-Olsen T, Agerbo E et al. Somatic hospital contacts, invasive cardiac procedures, and mortality from heart disease in patients with severe mental disorder. Arch Gen Psychiat, 2009, *66 :* 713-720.
34. Leucht S, Burkard T, Henderson J et al. Physical illness and schizophrenia. A Review of the literature. Acta Psychiatr Scand, 2007, *116 :* 317-333.
35. Lichtermann D, Ekelund J, Pukkala E et al. Incidence of cancer among persons with schizophrenia and their relatives. Arch Gen Psychiatry, 2001, *58 :* 573-578.
36. Maj M. Santé somatique et soins somatiques des personnes atteintes de schizophrénie. Éditions Elsevier Masson SAS, EMC Psychiatrie, 2009, *37* : 650-A-10.
37. Marder SR, Essock SM, Miller RW et al. Physical health monitoring of patients with schizophrenia. Am J Psychiatry, 2004, *161* : 1334-1349.
38. Marken PA, Haykal RF, Fisher JN. Management of psychotropic-induced hyperprolactinemia. Clin Pharm, 1992, *11 :* 851-856.
39. Mitchell AJ, Malone D. Physical health and schizophrenia. Curr Opin Psychiatry 2006 ; *19* : 432-437.
40. Motohahi N, Kawase M, Saito S, Sakagami H. Antitumor potential and possible targets of phenothiazine-related compounds. Curr Drug Targets, 2000, *1 :* 237-245.
41. Nejad SH, Gandhi RT, Freudenreich O. Clozapine Use in HIV-Infected Schizophrenia Patients : a case-based discussion and review. Psychosomatics, 2009, *50* : 626-632.
42. Osborn DP, Levy G, Nazareth I et al. Relative risk of cardiovascular and cancer mortality in people with severe mental illness from the united kingdom's General Practice Research Database. Arch Gen Psychiatry, 2007, *64 :* 242-249.
43. Peveler RC, Branford D, Citrome L et al. Antipsychotics and hyperprolactinaemia : clinical recommandations. J Psychoparmacol, 2008, *22* : 98-103.
44. Pinninti NR, Mago R, de Leon J. Coffee, cigarettes and meds : what are the metabolic effects ? Psychiatric Times, 2005, *22* : 20-23.
45. Pirl WF, GreerJA, Weissgarber C et al. Screening for infectious diseases among patients in a state psychiatric hospital. Psychiatr Serv, 2005, *56* : 1614-1616.
46. Rosenberg SD, Goodman LA, Osher FC et al. Prevalence of HIV, hepatitis B, and hepatitis C in people with severe mental illness. Am J Public Health, 2001, *91 :* 31-37.
47. Samele C, Patel M, Boydell L et al. Physical illness and lifestyle risk factors in people with their first presentation of psychosis. Soc Psychiatry. Psychiatr Epidemiol, 2007, *42 :* 117-124.
48. Sander RD, Allen DN, D Forman S et al. Confirmatory factor analysis of the neurological Evaluation Scale in unmedicated schizophrenia. Psychiatry Res, 2005, *133 :* 65-71.
49. Saravane D, Feve B, Frances Y et al. Drawing up guidelines for the management of the somatic health of patients with severe mental illness. Encephale, 2009, *35* : 330-339.

18

Schizophrénie et genre

S. Douki Dedieu, U. Ouali et F. Nacef

La perspective genre en psychiatrie

Une littérature abondante témoigne de l'intérêt récent mais grandissant en psychiatrie pour les différences entre les genres dans l'expression des troubles mentaux et notamment de la schizophrénie. Kraepelin avait déjà décrit la « démence précoce » comme une « affection de l'homme jeune ». Mais c'est seulement depuis les années 1990 que la recherche s'est focalisée sur les particularités épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques selon le genre. Le sujet est d'une grande importance car, comme le dit Moldin, « des différences solidement établies selon le sexe au niveau des variables majeures de la maladie peuvent avoir d'importantes implications tant pour la recherche physiopathologique et étiologique que pour la pratique clinique » [20].

Les différences selon le genre

Les différences les plus constamment rapportées concernent l'âge de début de la maladie, la présentation clinique, l'évolution et la réponse thérapeutique.

Les différences cliniques

L'âge de début

L'une des données les mieux établies est le décalage de trois à quatre ans entre hommes et femmes dans l'âge d'apparition du trouble. Ainsi, la courbe des âges de début présente un seul pic chez les hommes entre 15 et 25 ans, suivi d'un déclin régulier. En revanche, chez les femmes, au premier pic plus bas et plus large qui survient entre 15 et 30 ans, succède un second petit pic entre 45 et 49 ans, voire un troisième au-delà de 65 ans. Le risque de développer une schizophrénie tardive est deux à trois fois supérieur chez les femmes. Cette inversion du sex-ratio après la ménopause conduit à une incidence sur la vie équivalente dans les deux sexes [30].

Cette différence semble indépendante de la répartition démographique, de la définition de l'âge de début utilisée (premiers symptômes, premier épisode, première hospitalisation), des critères de diagnostics adoptés ou du comportement de recours aux soins selon les cultures (plus grande tolérance de la maladie chez la femme). Toutefois, il ne semble pas y avoir de différence selon le sexe dans les formes familiales de schizophrénie. L'étude de Häfner [8] montre que plus la charge familiale est lourde et moins la différence est significative : une différence non significative de 1,6 ans est observée dans les cas familiaux et de 4,9 ans dans les cas sporadiques.

Le fonctionnement prémorbide

La littérature fait état de QI moins élevés et d'un fonctionnement prémorbide plus médiocre chez le garçon dans les domaines scolaire, professionnel et interpersonnel [15].

Les auteurs ont également rapporté des comportements prédictifs de schizophrénie différents à partir de la seconde enfance. Les fillettes présenteraient plus de troubles anxieux et les jeunes garçons plutôt des troubles des conduites et déficits de l'attention. Au décours de la puberté, les adolescentes développeraient des comportements d'intériorisation (timidité, retrait social, humeur dépressive, anxiété sociale) et leurs congénères mâles des comportements d'extériorisation (hyperactivité, agressivité verbale et physique, défaut d'inhibition comportementale) [15].

La symptomatologie

Un nombre important d'études suggère que les hommes présentent plus de symptômes négatifs comme le retrait social, l'émoussement affectif, la pauvreté du discours et l'aboulie [15]. Une différence hautement significative est également observée dans la fréquence plus élevée chez la femme d'hallucinations auditives. La schizophrénie chez la femme semble également caractérisée par une prévalence supérieure de symptômes affectifs, tels que dysphorie, dépression, irritabilité, hostilité, impulsivité, ou idées délirantes à thématique sexuelle [15]. C'est ce qui expliquerait leur surreprésentation dans les catégories de schizophrénie paranoïde et de trouble schizo-affectif.

L'évolution

L'évolution dans les quinze premières années de la maladie est plus favorable chez la femme, tant sur le plan clinique que fonctionnel, indépendamment de la sévérité de la pathologie, mais les différences s'atténuent au long terme [8].

Les femmes présentent moins de rechutes, sont moins souvent hospitalisées et pour des durées de séjour plus courtes [15]. En Tunisie [5], le suivi d'une population de 360 primo-admissions pour schizophrénie a montré que les hommes étaient trois fois plus nombreux que les femmes à être réintégrés dans l'année (22 % versus 7 %). De même, les taux de suicide [16] et de conduites antisociales sont nettement moins importants chez les femmes.

Les femmes ont surtout une meilleure adaptation sociale. Elles sont mieux insérées sur les plans professionnel et familial, étant plus nombreuses à bénéficier d'un niveau d'instruction élevé, à être mariées, à avoir des enfants et un dense réseau relationnel [15, 32]. Les hommes, en revanche, sont plus isolés, vivant davantage en foyer ou sans domicile fixe [7].

Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette différence de pronostic. Chez l'homme, l'émergence dès l'adolescence des symptômes psychotiques a un impact majeur sur les acquisitions scolaires et l'insertion sociale ; la fréquente comorbidité toxique achève de grever le pronostic. Par ailleurs, la présence plus élevée de symptômes négatifs est également corrélée avec un moins bon fonctionnement psychosocial. Il faut enfin compter avec la meilleure réponse des femmes au traitement antipsychotique.

Les différences thérapeutiques

La chimiothérapie

De nombreuses études ont rapporté une réponse plus rapide et plus ample des femmes aux antipsychotiques. Dans l'étude de Szymanski et al. [29], une rémission avait été obtenue au terme de 45 semaines de traitement chez 95 % des patientes et seulement 70 % des hommes.

Par ailleurs, les femmes nécessiteraient des posologies inférieures de neuroleptiques et ce jusqu'à la ménopause, indépendamment de leur plus faible poids. Dans une étude réalisée par Andia et al. [2] sur une population ambulatoire de patients souffrant de schizophrénie, la dose moyenne d'entretien, en équivalent-chlorpromazine, était de 262 mg chez les femmes et de 431 mg chez les hommes. Ce résultat a été répliqué sur une population de 4 338 patients par Salokangas [25]. Il semble en être de même pour les nouveaux antispsychotiques. Ainsi, dans une étude de Kelly et al. [11], les concentrations plasmatiques stabilisées d'olanzapine sont deux fois plus élevées chez la femme (278 versus 127), quand tous les autres facteurs sont contrôlés.

En revanche, les femmes manifestent une moins bonne tolérance aux antipsychotiques avec un risque plus élevé d'effets neurologiques et d'hyperprolactinémie dont les conséquences potentielles sont loin d'être négligeables (galactorrhée, aménorrhée et à long terme,

risque plus élevé d'ostéoporose, de cancer du sein et de maladies cardiovasculaires).

Les femmes seraient également plus exposées au risque de prise de poids et aux complications métaboliques. Les décès par maladie cardiovasculaire seraient accrus de façon disproportionnée chez les femmes souffrant de schizophrénie par l'usage des antipsychotiques, tandis que dans la population générale, les hommes y sont plus vulnérables [27].

La sensibilité plus marquée des femmes aux effets tant thérapeutiques qu'indésirables des antipsychotiques est attribuée à la potentialisation de leur action antidopaminergique par les œstrogènes. Elle serait également liée à des différences selon le genre de certaines caractéristiques pharmacocinétiques, telles une moindre sécrétion d'acide gastrique favorisant une plus grande absorption des médications, une masse graisseuse plus importante induisant une capacité de stockage plus grande et plus longue des neuroleptiques lipophiles [22]. Aichorn incrimine de plus un catabolisme hépatique (système CYP1A2) et une élimination rénale plus lents chez la femme [1]. Des différences ont été démontrées pour la clozapine, l'olanzapine et la sertindole. Il faut enfin compter avec le moindre tabagisme et la meilleure compliance au traitement des femmes.

Les différences paracliniques

Des différences paracliniques, notamment des déficits cognitifs et des anomalies structurales cérébrales, sont rapportées mais sont toutefois moins bien établies.

L'interprétation en fonction du genre des études sur les fonctions cognitives se heurte souvent à des difficultés méthodologiques. Quelques études suggèrent plus de déficits cognitifs chez les hommes dans la mémoire verbale et la vitesse de traitement de l'information, mais cela pourrait correspondre à des exagérations des différences sexuelles normales [15, 18].

De même, la majorité des études suggère l'existence d'un plus grand nombre d'anomalies cérébrales prononcées chez l'homme et en particulier des ventricules plus larges et des structures du lobe temporal plus petites. Ces différences anatomiques sont concordantes avec les aspects cliniques différentiels selon le genre (âge de début précoce, pronostic plus réservé, déficits neuropsychologiques) [30].

Les hypothèses explicatives et voies de recherche

Des facteurs biologiques et psychologiques sont invoqués pour expliquer les différences selon le genre dans la schizophrénie.

Les facteurs biologiques : les effets protecteurs des œstrogènes

De nombreuses observations cliniques ont de tout temps attiré l'attention sur la relation entre les troubles psychotiques et les spécificités hormonales féminines : l'excès d'exacerbations aiguës lors de la période menstruelle, l'amélioration des psychoses chroniques lors de la grossesse et à l'inverse le risque élevé de développement ou d'aggravation des troubles psychotiques au décours de l'accouchement, de la ménopause ou d'autres types de sevrage œstrogénique. Dans une étude de 919 femmes schizophrènes, le risque de développer un épisode psychotique était de 0,32 % pendant la grossesse et de 11,9 % dans les six mois suivant l'accouchement [31]. En Tunisie, Fekih Romdhane [6] a rapporté, dans une série de 67 patientes, que 46,2 % des femmes mariées de son échantillon avaient présenté un épisode ou plus en post-partum alors qu'une seule patiente avait décompensé pendant la grossesse.

Cette protection relative contre la survenue d'une schizophrénie, en tout cas précoce, semble être liée à des effets à la fois structurels et fonctionnels des œstrogènes, dans le contexte théorique du modèle neurodéveloppemental de la schizophrénie. Selon ce modèle, la maladie résulterait de l'interaction entre une lésion cérébrale précoce et le processus de maturation cérébrale qui s'achève à l'adolescence. Les effets des œstrogènes s'exerceraient à différents niveaux et à différentes périodes du développement cérébral.

Une maturation cérébrale plus rapide

Les œstrogènes accélèrent la maturation du cerveau féminin, ce qui expliquerait la susceptibilité différentielle des deux sexes aux agressions environnementales précoces exposant à la schizophrénie et notamment la moindre vulnérabilité du cerveau féminin par rapport au cerveau masculin. Il est ainsi possible que les fœtus des deux sexes soient vulnérables aux agressions du

premier trimestre, mais que les fœtus de sexe masculin soient plus susceptibles aux agressions du second trimestre [15].

Une moindre latéralisation hémisphérique

Les œstrogènes contribuent, du fait de cette maturation plus rapide, à une moindre latéralisation hémisphérique du cerveau féminin, lui conférant une plus grande aptitude à compenser des déficits liés à des lésions cérébrales gauches précoces qui protègerait les femmes contre l'émergence de la maladie [15]. Il apparaît que la latéralisation hémisphérique est plus marquée chez les hommes atteints de schizophrénie que ne le voudrait l'asymétrie physiologique [21].

Les effets à l'adolescence

D'autres anomalies survenant à l'adolescence expliqueraient pour de nombreux auteurs le développement clinique du trouble en même temps que les différences entre les genres et notamment un élagage synaptique excessif [19].

Durant le développement normal du cerveau, il y a une augmentation considérable du nombre de synapses durant les premières années de la vie, suivie par une vigoureuse élimination durant l'adolescence. La schizophrénie pourrait être due à un élagage excessif des synapses cortico-corticales et cortico-sous-corticales dans le cortex préfrontal, telles que les synapses excitatrices glutamergiques, résultant en une excitabilité neuronale réduite.

Des études animales [4] confirment l'action différentiée des stéroïdes sexuels sur la prolifération neuronale et l'élagage en fonction du sexe. Il a été montré que les œstrogènes promeuvent la neurogenèse et la synaptogenèse et exercent un effet protecteur contre la mort neuronale après une lésion nécrotique ; ils fournissent ainsi une relative protection contre un élagage synaptique excessif contribuant à retarder l'éclosion de la maladie chez la femme.

Les effets fonctionnels

À la puberté, les effets structurels des œstrogènes sont renforcés par leurs effets fonctionnels antipsychotiques qui contribueraient également à différer l'âge de début de la maladie. Ainsi, certains travaux ont établi une corrélation négative entre l'âge de la puberté et l'âge de début de la schizophrénie chez les femmes, mais non chez les hommes [24]. De même, il existe une corrélation inverse entre les taux sériques d'œstradiol et les symptômes psychotiques. Ainsi, le taux élevé d'œstrogènes durant la grossesse protégerait des rechutes psychotiques tandis que leur baisse en période prémenstruelle, post-partum et post-ménopausique augmenterait le risque de décompensation psychotique. À la ménopause, l'affaissement du taux d'œstrogènes contribue à expliquer les formes de schizophrénie à début tardif, l'aggravation des symptômes schizophréniques chez les femmes avec l'âge et le pronostic à long terme similaire à celui de l'homme [15]. Les modèles animaux confirment le rôle modulateur des œstrogènes (17β-œstradiol) sur le système DA surtout avant l'achèvement de la maturation cérébrale [15].

Au total, l'hypothèse œstrogénique s'articulerait avec le modèle neuro-développemental pour rendre compte de la majorité des différences observées entre les sexes et notamment de la relative protection contre la maladie dont semblent bénéficier les femmes jusqu'à la ménopause.

Les facteurs psychosociaux et culturels : l'effet genre

Si l'âge de début semble largement déterminé par des facteurs biologiques, en revanche les auteurs soulignent l'importance des facteurs psychosociaux dans le pronostic plus favorable de la schizophrénie chez la femme, à symptomatologie clinique équivalente. Pour Häfner [8, 9], ce sont les comportements spécifiques du genre qui contribuent principalement au pronostic social différent des hommes et des femmes.

Les femmes ont davantage tendance à se conformer aux normes sociales qui, surtout dans les sociétés traditionnelles, ne valorisent guère l'autonomie ou l'indépendance féminine. Aussi, lorsqu'elles sont malades, elles sont plus aisément prises en charge par leur entourage. Les femmes sont plus enclines à accepter l'aide de tiers, conformément au stéréotype social de soumission, voire de passivité. Le soutien familial leur est d'autant mieux acquis qu'elles ont moins de comportements antisociaux et notamment de conduites addictives ou de passages à l'acte hétéro-agressifs.

Les femmes subissent moins de pressions et donc moins de stress quant à leurs performances professionnelles ou sociales et bénéficient d'une plus grande

tolérance des symptômes psychotiques, tant qu'ils ne sont pas trop bruyants. La performance sociale est en effet liée à l'attente sociale qui attribue des rôles différents aux femmes et aux hommes.

La combinaison d'un âge plus jeune au mariage et d'un âge de début plus tardif de la maladie leur permet d'être plus nombreuses à fonder une famille et à développer un réseau relationnel qui pourra leur apporter un soutien efficace.

Il ne faut toutefois pas négliger la stigmatisation qui la frappe plus que l'homme et qui peut faire obstacle aux soins (et expliquer en partie le nombre moindre d'hospitalisations) ou compromettre la qualité de son insertion sociofamiliale. Ainsi, en Tunisie, [6] elles sont deux fois plus nombreuses que les hommes à être mariées (23 % versus 10 %) mais elles sont également trois fois plus nombreuses (16 % et 5 %) à être divorcées. De même, elles sont deux fois moins nombreuses à être hospitalisées.

Les implications thérapeutiques

Les femmes nécessitent une prise en charge appropriée qui tienne compte de leurs spécificités.

Les antipsychotiques

Avant de prescrire des antipsychotiques, il est important de relever dans l'anamnèse les éventuels changements symptomatiques pouvant survenir à travers le cycle menstruel, durant la grossesse, le post-partum et la ménopause pour adapter le traitement. Il faut également évaluer rigoureusement la santé somatique et rechercher des facteurs de risque cardiovasculaire et des antécédents familiaux de cancer du sein.

Au niveau de la prescription, nous disposons aujourd'hui d'arguments solides pour préconiser des posologies moins élevées que chez l'homme au moins jusqu'à la ménopause. Il faut de même savoir que les produits retard ont un effet prolongé. Le choix de la médication doit être guidé par son profil de tolérance. Il est souhaitable d'opter pour les produits qui n'ont pas d'incidence sur la prolactine. Seeman suggère que l'aripiprazole serait l'antipsychotique le moins nocif chez la femme [27].

En matière de surveillance, il faut rechercher systématiquement les effets secondaires sexuels (engorgement des seins, galactorrhée, aménorrhée, troubles sexuels) et neurologiques, surtout les dyskinésies tardives. Il est également nécessaire de pratiquer régulièrement des mammographies, un ECG, une ostéodensitométrie, un bilan diabétique et lipidique.

Les interventions psychosociales

Les études portant sur les interventions psychosociales sont plus rares. Il semble que l'entraînement aux habiletés sociales soit plus efficace chez l'homme dans la mesure où les compétences sont nettement plus altérées chez les patients schizophrènes. Il apparaît même que les différences entre les genres en matière de compétences sociales seraient spécifiques de la schizophrénie [10]. En revanche, les femmes répondraient mieux aux interventions familiales [15].

Recommandations concernant la vie génitale et reproductive

L'activité sexuelle est relativement mieux préservée chez les femmes souffrant de schizophrénie. Aussi est-il important de discuter la mise en place de mesures contraceptives et d'une prévention des maladies sexuellement transmissibles. Il est également nécessaire d'évaluer les connaissances de la patiente en matière de santé reproductive. N'oublions pas de fait l'occurrence élevée de grossesses « accidentelles » et de découverte tardive.

En cas de grossesse, durant le premier trimestre, préférer l'absence de drogues ou les très faibles posologies en sachant que la grossesse exerce un effet protecteur contre la psychose dans au moins 50 % des cas. Durant les trimestres suivants, adapter les doses aux besoins et les diminuer avant l'accouchement pour prévenir la sédation, les effets secondaires et les réactions de sevrage chez le nouveau-né. Il sera prudent de réaugmenter les doses en post-partum en tenant compte de la question de l'allaitement.

Il faut également savoir que les femmes souffrant de schizophrénie ont un risque accru de complications obstétricales, liées entre autres au déni psychotique de la grossesse et à l'absence de suivi [28]. Des accidents graves peuvent également être provoqués par la symptomatologie hallucinatoire, telles des injonctions

de nuire à l'enfant. Un accompagnement psychothérapique, notamment psycho-éducatif, est impératif pour prévenir de telles éventualités durant la grossesse et le post-partum.

La place de l'hormonothérapie ?

Plusieurs auteurs ont testé les effets thérapeutiques des œstrogènes et rapportent essentiellement une action potentialisatrice des antipsychotiques. L'adjonction d'œstradiol par voie transdermique à la posologie de 100 microgrammes a abouti dans trois études contrôlées à une réduction significative et rapide des symptômes positifs, négatifs et cognitifs [12]. Si l'intérêt des œstrogènes semble établi comme traitement adjuvant dans la schizophrénie, la posologie requise ainsi que la durée de prescription restent à déterminer.

En revanche, la question d'une hormonothérapie substitutive reste encore sans réponse. Des études à grande échelle pour tester l'effet préventif des œstrogènes se heurtent pour l'instant aux craintes soulevées par les risques cardiovasculaires et cancérigènes de ces produits.

Une étude suggère le même effet de potentialisation chez l'homme mais d'autres recherches sont nécessaires pour optimiser la forme, la posologie et la voie d'administration. Les SERM (*Selective estrogen receptor modulator*), tel l'hydrochloride de raloxifène en particulier, offrent une approche thérapeutique comportant moins de risque de féminisation [13].

CONCLUSION

Les connaissances demeurent insuffisantes car la majorité des études sur la schizophrénie portent surtout sur des sujets mâles (2/1) et négligent les différences possibles entre les sexes dans les échantillons mixtes [33]. Néanmoins, il est incontestable qu'il existe des différences significatives selon le genre et que ces différences doivent être prises en compte dans la démarche diagnostique et thérapeutique des patients schizophrènes. Le modèle neuro-développemental semble rendre compte de la majorité des schizophrénies dans les deux sexes. Les hommes semblent plus exposés à la forme ND de la schizophrénie que les femmes, comme ils sont plus vulnérables à d'autres troubles ND (apprentissage, communication, troubles envahissants du développement).

À travers toutes les théories explicatives, les œstrogènes semblent jouent un rôle fondamental, tant sur le plan structural, influençant la maturation cérébrale, le dimorphisme sexuel des structures cérébrales, la prolifération ou l'élagage neuronal, que fonctionnel, en modulant la neurotransmission et en exerçant un effet antidopaminergique. En revanche, l'influence des facteurs socioculturels a été comparativement négligée. Alors que « les différences selon le genre sont une fenêtre idéale à travers laquelle nous pouvons observer les interactions entre des facteurs biologiques et psychosociaux à l'œuvre dans le déterminisme des troubles mentaux » [23]. Jeter un pont entre psychiatrie biologique et psychiatrie sociale est en effet un des défis majeurs du nouveau millénaire [14]. Il faut enfin poursuivre les études dans ce domaine, avec l'espoir de développer des stratégies préventives et thérapeutiques individualisées et plus efficaces pour cette maladie qui demeure mystérieuse quant à son étiologie et dévastatrice dans ses manifestations, dans les deux sexes.

RÉFÉRENCES

1. AICHHORN W, GASSER M, WEISS EM et al. Gender differences in pharmacokinetics and side effects of second generation antipsychotic drugs. Current Neuropharmacology, 2005, *3* : 73-85.
2. ANDIA AM, ZISOOK S, HEATON RK. Gender differences in schizophrenia. J Nerv Ment Dis, 1995, *183* : 522-528.
3. ANGERMEYER MC, KUHN L, GOLDSTEIN JM. Gender and the course of schizophrenia : differences in treated outcomes. Schiz Bull, 1990, *16* : 293-304.
4. ARNOLD AP, GORSKI RA. Gonadal steroid induction of structural sex differences in the central nervous system. Annu Rev Neurosci, 1984, *7* : 413-442.
5. DOUKI S, NACEF F, BENZINEB S, BEN AMOR C. Schizophrénie et culture : réalités et perspectives à partir de l'expérience tunisienne. Encephale, 2007, *33* : 21-29
6. FEKIH ROMDHANE W. Schizophrénie et genre : particularités épidémiologiques, cliniques et évolutives chez la femme. Thèse de Doctorat en Médecine, Faculté de Médecine de Monastir, Tunisie, 2006.
7. FOLSOM DP, HAWTHORNE W, LINDAMER L et al. Prevalence and risk factors for homelessness and utilization of mental health services among 10,340 patients with serious mental illness in a large public mental health system. Am J Psychiatry, 2005, *162* : 370-376.
8. HÄFNER H. Gender differences in schizophrenia. Psychoneuroendocrinology, 2003, *28* : 17-54.

9. HÄFNER H, EHRENREICH H, GATTAZ WF et al. Oestrogen – A protective factor in schizophrenia ? Current Psy Rev, 2006, *2* : 339-352.
10. HOOLEY JM. Social factors in schizophrenia. Current Directions Psychol Science, 2010, *19* : 238-242.
11. KELLY DL, RICHARDSON CM, YU Y, CONLEY RR. Plasma concentrations of high-dose olanzapine in a double-blind crossover study. Hum Psychopharmacol, 2006, *21* : 393-8.
12. KULKARNI J. Oestrogen – a nex treatment approach for schizophrenia ? Med J Austr, 2009, *190* : S37-38.
13. KULKARNI J, DE CASTELLA A, HEADEY B et al. Estrogens and men with schizophrenia : Is there a case for adjunctive therapy ? Schizophr Res, 2010, available online.
14. LEFF J. Family work for schizophrenia : practical application. Acta Psychiatr Scand, 2000, *102 (Suppl. 407)* : 78-82.
15. LEUNG A, CHUE P. Sex differences in schizophrenia : a review of the literature. Acta Psychiatrica Scandinavica, 2000, *101* : 3-38.
16. LIMOSIN F, LOZE JY, PHILIPPE A et al. Ten-year prospective follow-up study of the mortality by suicide in schizophrenic patients. Schizophr Res, 2007, *94* : 23-28.
17. LINDAMER LA, BAILEY A, HAWTHORNE W et al. Gender differences in characteristics and service use of public mental health patients with schizophrenia. Psychiatr Serv, 2003, *54* : 1407-1409.
18. LONGENECKER J, DICKINSON D, WEINBERGER DR, ELVEVÄG B. Cognitive differences between men and women : A comparison of patients with schizophrenia and healthy volunteers (Letter to the Editor). Schizophr Res, 2010, *120* : 234-235.
19. MCGLASHAN TH, HOFFMAN RE. Schizophrenia as a disorder of developmentally reduced synaptic connectivity. Arch Gen Psychiatry, 2000, *57* : 637-648.
20. MOLDIN SO. Gender and schizophrenia : an overview. *In* : Frank E (Ed). Gender and its effects on psychopathology. American Psychiatric Press, Inc. 2000, Washington, DC, p. 169-186.
21. NARR K, THOMPSON P, SHARMA T et al.Three-dimensional mapping of gyral shape and cortical surface asymmetries in schizophrenia: gender effects. Am J Psychiatry, 2001, *158* : 244-255.
22. POLLOCK BG. Gender differences in psychotropic drug metabolism. Psychopharmacol Bull, 1997, *33* : 235-241.
23. RIECHER-RÖSSLER A, HÄFNER H. Gender aspects inschizophrenia : bridging the border between social and biological psychiatry. Acta Psychiatr Scand, 2000, *102 (S407)* : 58-62.
24. RUIZ A, BLANCO R, SANTANDE J, MIRANDA E. Relationship between sex differences in onset of schizophrenia and puberty. J Psychiatr Res, 2000, *34* : 349-353.
25. SALOKANGAS R. Gender and the use of neuroleptics in schizophrenia. Schizophr Res 2004, *66* : 41-49.
26. SEEMAN MV. Psychopathology in women and men : focus on female hormones. Am J Psychiatry 1997, *154* : 1641-1647.
27. SEEMAN MV. Secondary Effects of Antipsychotics : Women at greater risk than men. Schizophr Bull 2009, *35* : 937-948.
28. SOLARI H, DICKSON KE, MILLER L. Understanding and treating women with schizophrenia during pregnancy and postpartum. Can J Clin Pharmacol, 2009, *16* : e23-32.
29. SZYMANSKI S, LIEBERMAN JA, ALVIR JM et al. Gender differences in onset of illness, treatment response, course and biological indexes in first-episode schizophrenic patients. Am J Psychiatry, 1995, *152* : 698-703.
30. TAYLOR R, LANGDON R. Understanding gender differences in schizophrenia : a review of the literature. Current Psychiatric Review, 2006, *2* : 255-265.
31. TRIXLER M, GATI A, TENYI T. Risks associated with childbearing in schizophrenia. Acta Psychiatr Belg, 1995, *95* : 159-162.
32. USALL J, HARO JM, ARAYA S, et al., PSICOST GROUP. Social functioning in schizophrenia : what is the influence of gender ? Eur J Psychiat, 2007, *21*: 199-205.
33. WAHL OF, HUNTER J. Are gender effects being neglected in schizophrenia research ? Schizophr Bull, 1992, *18* : 313-318.

19

Schizophrénie, cultures et migrations

....

T. Baubet, O. Taïeb et M.R. Moro

Dès 1965, Georges Devereux, le fondateur de l'ethnopsychanalyse, prenait une position iconoclaste, en décrivant la schizophrénie comme une « psychose ethnique », c'est-à-dire une manière culturellement et socialement prescrite, dans nos sociétés occidentales, de mettre en forme la souffrance individuelle et de lui conférer un sens.

Cette position est toutefois restée marginale. Depuis plus d'un siècle, la schizophrénie est généralement pensée comme témoignant d'un désordre biologique, et le délire « bizarre » du schizophrène comme témoignant directement des processus pathologiques organiques sous-jacents. Dans une telle perspective, pour reprendre la distinction forme/contenu discutée par Littlewood [20], les symptômes délirants constitueraient le noyau de la maladie (sa forme) et permettraient son diagnostic. Les facteurs culturels seraient alors de peu d'importance, en venant simplement « colorer » la symptomatologie (leur donner un contenu).

Cette distinction forme/contenu, héritée des modèles biomédicaux du XIX[e] siècle, ne tient cependant pas au regard des travaux menés en ethnopsychiatrie et en psychiatrie transculturelle depuis près d'un demi-siècle. Concernant la schizophrénie, ces travaux ont été analysés par Nathan [23]. Celui-ci souligne bien les difficultés à penser et à diagnostiquer la schizophrénie en situation transculturelle. Comment par exemple définir la « bizarrerie » d'un délire lorsqu'on reçoit à Paris un patient Hmong du Vietnam dont on ne connaît ni la culture, ni la langue, ni la religion[1] ? Comment expliquer que les études épidémiologiques internationales mettent en évidence dans les pays non occidentaux une évolution de la maladie par poussées aiguës entrecoupées de rémissions avec un bien meilleur pronostic ? Parle-t-on alors de la même maladie ? De nombreuses questions restent ouvertes.

Chez les patients migrants, une question est régulièrement posée : la migration représente-t-elle, comme semblent le montrer de nombreuses études épidémiologiques, un facteur de risque indépendant ?

La migration, un facteur de risque ?

De plus en plus de travaux mettent en évidence un lien entre la migration et l'augmentation du risque de schizophrénie [3].

La première étude à ce sujet a été publiée dès 1932 par Ødegaard, qui avait retrouvé une prévalence de la schizophrénie deux fois plus importante chez les Norvégiens ayant migré aux États-Unis que dans la population générale de chacun de ces deux pays. Il avait alors fait l'hypothèse d'une migration sélective de personnes à risque de développer de tels troubles [24]. Malzberg a consacré de nombreux travaux à cette question, des années trente aux années soixante[2]. Il a retrouvé des résultats comparables à ceux de Ødegaard mais n'a pas tranché sur la cause de ce phénomène, évoquant une migration sélective et le stress lié à la

1. Selon le DSM-IV, un seul « symptôme caractéristique » de schizophrénie est requis pour le diagnostic « si les idées délirantes sont bizarres ».

2. Pour une revue de ces travaux, *voir* [6].

migration. Il a également mis en évidence ce qu'on nomme aujourd'hui l'effet « densité ethnique » et qui paraît bien documenté [6] : la prévalence de la schizophrénie est augmentée dans le groupe minoritaire d'une région géographique donnée par rapport au groupe majoritaire.

Les travaux sur les liens entre migration et schizophrénie se sont ensuite raréfiés en Amérique du Nord, et la question est réapparue à travers des études européennes menées depuis les années soixante-dix. Pour aborder cette question, nous partirons d'une méta-analyse des études épidémiologiques réalisée en 2005, que nous compléterons avec l'analyse des publications plus récentes sur le sujet. L'ensemble de ces travaux mettant en évidence une augmentation du risque dans cette population, nous passerons en revue les hypothèses proposées, avant de discuter de manière critique ces données avec l'éclairage de la psychiatrie transculturelle.

ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Méta-analyses

Cantor Graae et Selten [8] ont passé en revue dix-huit études (Royaume-Uni, Pays-Bas, Danemark, Suède et Australie), issues d'une recherche Medline portant sur la période 1977-2003. Parmi celles-ci, huit étudiaient l'incidence au premier contact, dix lors de la première admission. Toutes n'utilisaient pas des instruments standardisés de diagnostic.

L'analyse révélait un risque relatif de 2,9 pour l'ensemble des migrants (c'est-à-dire dans cette étude première génération et enfants de migrants), de 2,7 pour les migrants de première génération, de 4,5 pour les enfants de migrants, de 3,3 pour les migrants en provenance de pays en développement et de 4,8 pour les migrants venant de pays où la majorité des habitants sont noirs. Dans une autre méta-analyse, Saha et al. [26] ont établi un risque relatif de 1,8 pour les migrants.

Études britanniques

Les études britanniques ont essentiellement porté sur la population caribéenne. Certaines études récentes soulèvent des questions nouvelles.

Le travail de Coïd et al. [9] a porté sur l'incidence des psychoses affectives et non affectives, diagnostic porté avec les critères du DSM-IV, sur différents groupes ethniques. L'incidence des deux types de diagnostics est augmentée dans tous les groupes ethniques. Le risque de psychose non affective varie selon l'ethnicité, et non pas entre les générations, à l'exception des caribéens, pour lequel le risque est augmenté pour la deuxième génération par rapport à la première. Les femmes asiatiques – mais pas les hommes – ont également un risque supérieur à celui de la population blanche britannique de développer une psychose.

Développant un travail sur la même cohorte, Kirkbride et al. [16] ont souligné l'élévation du risque relatif des minorités ethniques vis-à-vis des psychoses, après ajustement selon l'âge, le genre et le statut socio-économique. Le risque relatif était estimé à 3,1 pour les noirs caribéens, 2,6 pour les noirs africains, 3,1 pour les femmes pakistanaises, 2,1 pour les femmes bangladeshi, 7,7 pour les métis blanc britannique/noir caribéen.

Laurens et al. [19] ont montré que les enfants (9-12 ans) d'origine caribéenne présentaient des scores significativement plus élevés aux tests mesurant les facteurs de risque de schizophrénie, ce qui n'était pas retrouvé pour les autres groupes de migrants.

Enfin, plusieurs études menées dans la Caraïbe anglophone ont montré que la prévalence de la schizophrénie y était très inférieure à celle décrite pour les Caribéens au Royaume-Uni [12, 21].

Études israéliennes

Corcoran et al. [10] ont mené une étude sur les enfants de migrants nés entre 1964 et 1976 à Jérusalem et ne retrouvaient pas d'augmentation du risque de schizophrénie, à l'exception du cas des migrants éthiopiens. Les auteurs suggèrent de s'intéresser au contexte de la migration, plus qu'au fait de migrer, et au statut de minorité pour expliquer ces données. Weiser et al. [31], après contrôle pour le statut socio-économique, mettaient en évidence une augmentation du risque relatif de schizophrénie pour la première (RR = 1,62) et pour la seconde génération (RR = 1,41) de migrants en Israël. C'est là également pour le groupe des migrants éthiopiens que le risque relatif était le plus élevé (2,95).

Études nord-américaines

Étonnamment, le sujet semble avoir été oublié des chercheurs nord-américains ces trente dernières années [13]. On peut s'interroger sur les raisons de ce phénomène. Il est possible que le développement des théories biologiques de la schizophrénie soit à l'origine de ce désintérêt.

Migrations « Nord-Nord »

Un certain nombre de travaux, dans la lignée de ceux d'Ødegaard, montrent que ces résultats ne concernent pas uniquement les migrants originaires du Sud. Tout d'abord, une étude « historique » de Smith et al. [29] évalue le risque relatif des migrants européens vers le Canada entre 1902 et 1913 à 1,54. Un effet de la migration entre des pays européens sur la prévalence de la schizophrénie a également été montré par des travaux danois [7].

Hypothèses

Depuis l'hypothèse de la migration sélective, émise par les premiers chercheurs qui s'étaient intéressés au sujet, de nombreuses hypothèses ont vu le jour pour expliquer ce phénomène. Aucune cependant n'y est totalement parvenue [28].

Biologiques

L'hypothèse d'une prédisposition génétique de certains groupes ethniques, ainsi que l'idée de la migration sélective (selon laquelle la propension à migrer serait liée à une prédisposition à la schizophrénie) ont été réfutées. Des complications ou des affections pré- ou périnatales, l'exposition à des facteurs de risque ont également été évoquées (virus existant en Europe, carence en vitamine D, complications obstétricales), mais aucune de ces causes n'a été démontrée.

La consommation de cannabis a également été discutée, mais la consommation de ce produit n'apparaît pas plus importante chez les adolescents enfants de migrants que chez les adolescents autochtones, et ceci n'expliquerait pas l'augmentation du risque observé pour la première génération.

Sociales

Le mode de vie urbain a été incriminé. S'il existe un lien (sans doute multifactoriel) entre le fait d'avoir grandi dans de grands ensembles et le risque de schizophrénie, alors l'augmentation du risque relatif pourrait être liée à ce contexte plutôt qu'au fait d'avoir migré, dans la mesure où les familles migrantes sont surreprésentées dans de tels quartiers. Selon Kirkbride et al. [15], le lieu de résidence constituerait un facteur de risque indépendant, après appariement pour le sexe, l'âge et l'ethnicité, suggérant un rôle de l'environnement. La déprivation sociale, la perte des liens, l'accumulation de désavantages sociaux pourraient jouer un rôle, de même que le mode d'accès aux soins, qui se fait fréquemment par le biais de la police et dans un contexte médico-légal pour les Caribéens au Royaume-Uni.

Ainsi, l'attitude des patients et des familles par rapport au système de soins, pourrait être marquée par une certaine réticence susceptible d'entraîner un retard dans l'accès aux soins.

Enfin, la question du racisme de la société hôte a également été évoquée. Celui-ci pourrait être à l'origine de l'internalisation des stéréotypes racistes véhiculés par la société, ce qui a été démontré pour la dépression et l'alcoolisme, mais pas pour la schizophrénie.

Cognitives

Le rôle des événements de vie chez les sujets prédisposés est bien connu, mais la fréquence de ces événements ne semble pas plus élevée chez les patients caribéens lorsqu'on les compare aux autres.

La question du style d'attribution externe, qui serait lié au risque de schizophrénie, a également été évoquée, mais semble difficile à évaluer pour des patients qui expérimentent dans la réalité une adversité du monde extérieur.

Réflexions critiques

Plusieurs critiques peuvent être faites sur ces études : elles concernent la définition des groupes étudiés et la validité transculturelle des procédures diagnostiques.

Définition des groupes étudiés

Celle-ci est assez variable selon les études, les migrants sont, dans la plupart des travaux, ceux qui sont nés à l'étranger ou dont un parent est né à l'étranger (enfants de migrants). Mais dans les sous-groupes d'analyse, c'est parfois la couleur de peau qui est utilisée, ou encore l'ethnicité. Senior et Bhopal [27] ont souligné combien il convenait d'être prudent avec ce concept. L'ethnicité n'est ni la « race » (renvoyant à une conception pseudo-biologique erronée), ni le statut de migrant, ni la nationalité, mais un concept complexe et imprécis, par nature fluide et mouvant. Il faut se garder de toute réification de la notion d'ethnicité, de sa transformation en une catégorie figée et naturelle qui réduirait la complexité des appartenances multiples des sujets à une seule dimension [30]. Il s'ensuit qu'il n'est pas possible d'utiliser cette variable dans la recherche sans la définir préalablement de manière précise et sans préciser la manière dont on l'attribue aux groupes étudiés.

Deux autres limitations sont importantes : ces données doivent être corrélées à celles témoignant du statut socio-économique, et les résultats ne sont pas généralisables. Ils sont valables pour un groupe donné à un moment donné de son histoire et de l'histoire de ses relations avec les autres composantes de la population. Ce dernier point peut se révéler de toute première importance, lorsqu'il s'agit d'étudier les causes sociales ou psychologiques des données observées. On peut par exemple imaginer des hypothèses différentes selon que les patients sont nés dans un pays anciennement colonisé, ou bien sans relation avec le pays hôte. De même, on ne trouve pas de mention du caractère contraint ou non de la migration, du statut administratif légal ou non, du passé de guerre, de tortures et de persécutions, autant d'éléments qui modifient profondément l'expérience subjective.

Doute sur la validité transculturelle des diagnostics

Une étude réalisée au Royaume-Uni en population générale auprès de sujets caucasiens et de sujets issus de minorités ethniques a montré que des expériences hallucinatoires étaient rapportées par 4 % des sujets caucasiens, 9,8 % des sujets originaires des Caraïbes et 2,3 % des sujets asiatiques [14]. Cependant, après passation d'un entretien standardisé (*Present state examination*), seuls 25 % des patients ayant expérimenté des hallucinations présentaient un trouble psychotique, avec une grande variabilité interethnique puisque 50 % des patients caucasiens présentaient un trouble psychotique, contre seulement 20 % chez les patients originaires des Caraïbes ou d'Asie. Selon les auteurs de cette étude, les hallucinations, loin d'être la marque d'un processus pathologique, pourraient se distribuer selon un continuum entre l'expérience normale et la pathologie.

Si la psychiatrie et la psychologie estiment généralement que l'hallucination présente une différence de nature avec des expériences comme les visions, les rêves, les états dissociatifs, il n'en va pas de même dans beaucoup d'autres contextes, où l'ensemble de ces phénomènes peut être rattaché à une même cause, par exemple un état de possession. Il est également fréquent que des sujets évoquent des phénomènes de vision, de rêve, comme des éléments de la réalité et non pas « comme si » cela s'était passé, ce qui peut-être relié à des manières différentes de concevoir la réalité [1] et entraîner un excès de diagnostic de psychose.

La validité transculturelle des catégories et des critères diagnostiques utilisés en Occident a été maintes fois critiquée. Par exemple, en 1983, Mukherjee et al. ont montré que les patients bipolaires afro-américains et hispano-américains encouraient un risque significativement plus élevé que les patients caucasiens de se voir attribuer un diagnostic de schizophrénie d'autant plus qu'ils étaient jeunes et souffraient d'hallucinations [22].

Un des facteurs prédictifs d'erreur était la survenue de phénomènes hallucinatoires au cours de l'accès pathologique. Kleinman [18] a proposé le concept de *category fallacy* pour désigner l'application à un groupe culturel de critères diagnostiques définis au sein d'un autre et dont la validité transculturelle n'a pas été établie : un risque élevé d'erreur diagnostique (*misdiagnosis*) en résulte, notamment à travers un excès de diagnostic de psychose et d'hospitalisation sous contrainte.

Différents facteurs jouent un rôle important dans la procédure diagnostique en situation transculturelle [2]. Ils doivent être connus dans la mesure où ils sont susceptibles de causer des biais culturels dans l'évaluation. Dans le champ de la psychiatrie transculturelle, des méthodologies de recherche qui tentent d'intégrer cette approche se développent [3]. À cet égard, le « guide de formulation culturelle » proposé en annexe du DSM-IV s'avère un outil particulièrement intéressant puisqu'il permet, en introduisant la dimension transculturelle

dans l'entretien d'évaluation, de modifier la manière dont les cliniciens portent les diagnostics [4, 25].

Dans les études épidémiologiques que nous avons présentées ici, un élément manque singulièrement : celui de la stabilité du diagnostic. Les diagnostics retenus sont ceux qui sont posés lors du premier entretien ou de la première admission. Certains travaux ont montré que les patients caribéens atteints de troubles bipolaires présentaient davantage de symptômes de premier rang de schizophrénie et d'idées délirantes non congruentes à l'humeur que leurs homologues blancs [17]. On sait également que les troubles diagnostiqués comme psychose chez les Caribéens connaissent une évolution différente des psychoses diagnostiquées chez les sujets blancs, avec une évolution plus discontinue, davantage de phases de rémission, moins de symptômes négatifs. Il apparaît donc licite de se demander si un certain nombre de patients présentant des troubles de l'humeur dans cette population ne sont pas initialement considérés comme schizophrènes.

Enfin, un travail récent de Zandi et al. [32] réalisé auprès de migrants marocains aux Pays-Bas montre que l'élévation du risque relatif, évalué au premier contact avec le système de soins, disparaît lorsque l'instrument diagnostique standardisé est adapté à la culture des patients.

Conclusion

Au terme de cette analyse de la littérature, il nous semble que la question de la relation entre migration et schizophrénie doit être reformulée. Cela implique de nouvelles recherches qui tiennent compte des éléments que nous avons développés : une définition plus précise des groupes étudiés et la recherche de réduction des biais culturels dans la procédure diagnostique. Le concept de migration doit lui aussi être repensé, car il subsume sous un seul mot des réalités très différentes (migration choisie ou subie dans un contexte de violences politiques ou de guerre par exemple).

Pour cela, les apports de la psychiatrie transculturelle devraient être intégrés à de tels projets, et rencontrer davantage les travaux épidémiologiques [3]. La psychiatrie transculturelle nous enseigne qu'il n'y a aucune variable mesurable naturelle connue à ce jour dans le champ de la psychiatrie, pas plus en ce qui concerne la schizophrénie qu'en ce qui concerne les autres troubles. Le patient interprète son expérience et nous la communique, nous interprétons à notre tour cet ensemble de données, et chacun de ces processus est enraciné dans des matrices culturelles. Cela ne rend pas impossible la recherche en situation transculturelle, mais invite d'une part à complexifier la méthodologie, à en inventer de nouvelles, et d'autre part, à croiser les résultats obtenus par l'épidémiologie avec les travaux menés par les chercheurs en sciences humaines. Le diagnostic et l'évaluation clinique de la schizophrénie par un médecin ne peuvent pas s'abstraire du contexte culturel, transculturel et social dans lequel ils prennent place.

Références

1. Al-Issa I. The illusion of reality or the reality of illusion. Hallucinations and culture. Br J Psychiatry, 1995, *166* : 368-373.
2. Baubet T. L'évaluation clinique en situation transculturelle. In : Baubet T, Moro MR, éditeurs. *Psychopathologie transculturelle*. Paris, Masson, 2009 : 91-106.
3. Baubet T, Rezzoug D. Méthodes en recherche transculturelle. *In* : Baubet T, Moro MR. Psychopathologie transculturelle. Paris, Masson, 2009 : 265-274.
4. Baubet T, Taïeb O, Heidenreich F, Moro MR. Culture et diagnostic psychiatrique : l'utilisation du guide de formulation culturelle du DSM-IV en Clinique. Ann Med Psychol, 2005, *163* : 38-44.
5. Baubet T, Taïeb O, Guillaume J, Moro MR. Les états psychotiques chez les jeunes migrants et enfants de migrants. Encephale, 2009, *35 (Suppl 6)* : 219-223.
6. Cantor-Graae E. The contribution of social factors to the development of schizophrenia : a review of recent findings. Can J Psychiatry, 2007, *52* : 277-286.
7. Cantor-Graae E, Pedersen CB, McNeil TF. Migration as a risk factor for schizophrenia : a population-based cohort study. Br J Psychiatry, 2003, *182* : 117-122.
8. Cantor-Graae E, Selten JP. Schizophrenia and migration : a meta-analysis and review. Am J Psychiatry, 2005, *162* : 12-24.
9. Coïd JW, Kirkbride JB, Barker D et al. Raised incidence rates of all psychoses among migrant groups : findings fron the East London first episode psychosis study. Arch Gen Psychiatry, 2008, *65* : 1250-8.
10. Corcoran C, Perrin M, Harlap S et al. Incidence of schizophrenia among second-generation immigrants in the jerusalem perinatal cohort. Schizophr Bull, 2009, *35* : 596-602.
11. Devereux G. (1965) La schizophrénie, psychose ethnique, ou la schizophrénie sans larmes. *In* : Essais d'ethnopsychiatrie générale. Paris, Gallimard, 1970 : 248-274.
12. Hickling FW. The epidemiology of schizophrenia and other common mental health disorders in the English-speaking Caribbean. Rev Panam Salud Publica, 2005, *18* : 256-262.

13. JARVIS GE. The social causes of psychosis in North American psychiatry : a review of a disappearing literature. Can J Psychiatry, 2007, *52* : 287-294.
14. JOHNS LC, NAZROO JY, BEBBINGTON P, KUIPERS E. Occurrence of hallucinatory experiences in a community sample and ethnic variations. Br J Psychiatry, 2002, *180* : 174-178.
15. KIRKBRIDE JB, FEARON P, MORGAN C et al. Heterogeneity in incidence rates of schizophrenia and other psychotic syndromes : findings fron the 3-center AeSOP Study. Arch Gen Psychiatry, 2006, *63* : 250-258.
16. KIRKBRIDE JB, BARKER D, COWDEN F et al. Psychoses, ethnicity and socio-economic status. Br J Psychiatry, 2008, *193* : 18-24.
17. KIROV G, MURRAY RM. Ethnic differences in the presentation of bipolar affective disorder. European Psychiatry, 1999, *14* : 199-204.
18. KLEINMAN A. Depression, somatization, and the "new cross-cultural psychiatry". Soc Sci Med, 1977, *11* : 3-10.
19. LAURENS KR, WEST SA, MURRAY RM, HODGINS S. Psychotic-like experiences and other antecedents of schizophrenia in children aged 9-12 years : a comparison of ethnic and migrant groups in the united kingdom. Psychol Med, 2998, *38* : 1103-1111.
20. LITTLEWOOD R. Nosologies et classifications psychiatriques selon les cultures. L'autre, cliniques, cultures et sociétés, 2001, *2* : 441-466.
21. MAHY GE, MALLETT R, LEFF J, BHUGRA D. First-contact incidence rate of schizophrenia on Barbados. Br J Psychiatry, 1999, *175* : 28-33.
22. MUKHERJEE S, SHUKLA S, WOODLE J et al. Misdiagnosis of schizophrenia in bipolar patients : a multiethnic comparison. Am J Psychiatry, 1983, *140* : 1571-1574.
23. NATHAN T, STENGERS I, ANDRÉA P. Une ethnopsychiatrie de la schizophrénie ? Ethnopsy. Les mondes contemporains de la guérison, 2000 : 9-43.
24. ØDEGAARD Ø. Emigration and insanity. Acta Psychiatr Neurol Scand, 1932, *4 (Supp1)* : 1-206.
25. RADJACK R. Peut-on objectiver et éviter les erreurs diagnostiques en situation transculturelle ? Thèse de Médecine. Tours, Université François Rabelais, 2009.
26. SAHA S, CHANT D, WELHAM J, MCGRATH J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. PLoS Med, 2005, *2* : e141.
27. SENIOR PA, BHOPAL R. Ethnicity as a variable in epidemiological research. BMJ, 1994, *309* : 327-330.
28. SHARPLEY M, HUTCHINSON G, MCKENZIE K, MURRAY RM. Understanding the excess of psychosis among the Afro-caribbean population in England. Br J Psychiatry, 2001, *178 (Suppl 40)* : 60-68.
29. SMITH GN, BOYDELL J, MURRAY RM et al. The incidence of schizophrenia in European immigrants to Canada. Schizophrenia Research, 2006, *87* : 205-211.
30. STURM G. Le rôle de l'ethnicité en psychothérapie : une étude sur le vécu subjectif des appartenances. L'autre, Cliniques, Cultures et Sociétés, 2000, *1* : 339-347.
31. WEISER M, WEBELOFF N, VISHNA T et al. Elaboration on immigration and risk for schizophrenia. Psychol Med, 2008, *38* : 1113-1119.
32. ZANDI T, HAVENAAR JM, SMITS M et al. First contact incidence of psychotic disorders among native Dutch and Moroccan immigrants in the Netherlands : Influence of diagnostic bias. Schizophrenia Res, 2010, *119* : 27-33.

FACTEURS ÉTIOPATHOGÉNIQUES

20

Facteurs génétiques dans la schizophrénie

....

O. Kébir, J. Tarabeux et M.-O. Krebs

L'origine génétique de la schizophrénie est communément admise, mais aussi bien le mode de transmission du ou des facteurs génétiques que la nature de ces facteurs génétiques ou la place réelle de ces derniers comparés aux facteurs d'environnement restent très imparfaitement connus. Les modèles génétiques classiques, copiés sur ceux utilisés dans les maladies neurologiques, se sont révélés très peu informatifs et aujourd'hui encore, le modèle génétique reste discuté. Les avancées technologiques à haut-débit permettent d'éviter de se focaliser sur quelques gènes candidats et donnent des résultats intéressants.

Néanmoins, l'identification du ou des facteurs génétiques se heurte non seulement aux incertitudes sur l'homogénéité génétique, mais aussi et peut-être surtout aux incertitudes de l'homogénéité phénotypique et à la possibilité d'un continuum entre autisme, schizophrénie et troubles bipolaires.

Arguments épidémiologiques

Études familiales

De nombreuses études ont documenté l'agrégation familiale de la schizophrénie, c'est-à-dire la concentration de cas au sein des familles d'un patient atteint, mais elles ont également montré que le mode de transmission ne correspondait pas au profil de transmission mendélien monogénique. Ainsi, le risque de développer une schizophrénie pour un apparenté de premier degré a été estimé à environ dix fois le risque pour la population générale. Ce chiffre varie en fonction de la proximité du lien de parenté. Mais, à proximité de parenté égale, le risque varie et, notamment, est plus élevé chez les frères et sœurs (environ 10) ou chez les enfants (environ 13) d'un sujet atteint que chez ses parents (environ 6) [24]. Cette différence pourrait être expliquée par le handicap procréationnel des patients atteints de schizophrénie. Cependant, le risque de récurrence de la maladie est beaucoup plus faible chez les apparentés de deuxième degré (environ 3 chez les oncles et tantes, les neveux et nièces et les petits-enfants) et moins de 2 entre deux cousins germains (troisième degré).

Ainsi, il apparaît que le risque de schizophrénie pour un apparenté d'un sujet atteint diminue plus rapidement que la proportion de matériel génétique partagé, ce qui est incompatible avec un mode de transmission mendélien. Le risque de récurrence est aussi lié au nombre de sujets atteints dans la famille et à la sévérité du tableau clinique.

Études des jumeaux

Le taux de concordance est une notion très utilisée et correspond à la probabilité du second jumeau de développer la maladie portée par le premier jumeau. L'héritabilité est la proportion de variance expliquée par les facteurs génétiques. Les taux de concordance pour la schizophrénie chez les jumeaux monozygotes ont été estimés entre 40 et 50 % alors que l'héritabilité est autour de 80 % [58].

Les différences de prévalence de schizophrénie entre jumeaux monozygotes sont attribuées à l'influence de l'environnement et celles entre les jumeaux dizygotes aux facteurs environnementaux et génétiques. L'héritabilité n'est pas une estimation de l'étiologie de la maladie en soi, mais une estimation de l'origine de la variation de la maladie dans la population étudiée. Le risque de troubles schizophréniques chez la descendance de jumeaux monozygotes atteints est égal à celui des jumeaux monozygotes non atteints [37]. Cela suggère que les jumeaux non atteints sont porteurs du risque génétique et héritable pour la schizophrénie sans l'exprimer, reflétant l'implication très probable de facteurs épigénétiques et/ou environnementaux non partagés. Plus récemment, des différences au niveau de la méthylation de l'ADN, marqueurs de la régulation épigénétique, ont été proposées pour expliquer la discordance des jumeaux monozygotes et proposer un mécanisme par lequel opéreraient les facteurs environnementaux dans l'augmentation du risque de la schizophrénie [43].

Études d'adoption

Les études d'adoption permettent de séparer l'influence des facteurs génétiques des facteurs environnementaux et ce à la différence des études de jumeaux (en dehors des rares études de jumeaux élevés séparément). Cette approche évalue des enfants nés de parents atteints de schizophrénie et placés en adoption dans d'autres familles, afin de déterminer si le risque de troubles schizophréniques reste élevé, en lien avec le risque de leur parent biologique, ou s'il redevient celui de la population générale. Ces études ont confirmé que le risque restait élevé indépendamment de l'éclosion d'une psychose chez les parents biologiques avant ou après l'adoption et indépendamment aussi de la nature institutionnelle ou familiale de l'éducation des enfants adoptés [27, 33]. Il a été également montré que le risque de troubles schizophréniques est le même chez des enfants nés de mères atteintes, qu'ils soient élevés par leur mère biologique ou par une mère adoptive [28]. Il n'y a pas non plus d'augmentation de risque pour des enfants de mères non atteintes qui sont élevés par des mères adoptives atteintes de schizophrénie [63]. Ces données confirment que le risque de schizophrénie est transmis biologiquement plus que par voie adoptive.

Paradoxe évolutionniste

La schizophrénie est associée à une baisse de la fertilité expliquée par les handicaps comportementaux et sociaux induits par la maladie. Cette hypofertilité touche les deux sexes mais serait plus marquée chez les hommes [26, 59]. L'augmentation des âges des hommes au moment du mariage dans les sociétés occidentales accentuera cette tendance, puisque l'âge de l'apparition de la maladie reste stable.

D'un point de vue darwinien, la sélection naturelle baisserait la prévalence dans la population des variants géniques liés à la maladie. Cependant, la prévalence de la schizophrénie reste élevée et supérieure à celles des maladies mendéliennes. C'est le paradoxe darwinien. Plusieurs hypothèses ont été proposées [32]. Une augmentation de la fertilité chez les apparentés a été évoquée mais non confirmée par les études, qui ont aussi infirmé les hypothèses alternatives comme l'avantage des hétérozygotes (comme dans l'anémie falciforme) ou le modèle de la pléiotropie antagoniste (un allèle qui diminuerait les chances de procréation pour un trait donné et l'augmenterait pour un autre trait associé).

Une autre explication est que le phénotype clinique basé sur le diagnostic pourrait être très peu corrélé avec la vulnérabilité génétique sous-jacente (le génotype) et que d'autres phénotypes intermédiaires (appelés aussi endophénotypes) comme des mesures anatomiques ou fonctionnelles pourraient constituer un meilleur index reflétant les effets génétiques par rapport à l'approche classique qui ne prend en compte que le diagnostic. Cependant, à ce jour, aucun des phénotypes intermédiaires candidats n'a montré qu'il avait une héritabilité supérieure à celle du phénotype clinique.

Une hypothèse alternative sera que les allèles augmentant le risque génétique de schizophrénie pourraient être maintenus dans la population générale contre toute sélection négative par le moyen d'un taux élevé de mutations. L'âge paternel avancé pourrait être un facteur de risque, qui agirait à travers l'augmentation du nombre de divisions des spermatogonies faisant augmenter la chance d'apparition de nouvelles mutations.

Enfin, la vision génétique « familiale » de la schizophrénie est bousculée par les observations récentes issues des techniques permettant le séquençage à haut débit qui a identifié un fort taux de mutation de novo chez les patients (*voir* plus loin). De plus, une étude récente suggère que ce sont plutôt les formes sporadiques de la maladie qui prédomineraient dans la population

générale, puisqu'un déterminisme polygénique pour une maladie fréquente avec une prévalence de 1 % et une forte héritabilité résulte en une prédominance des formes sporadiques sur les formes familiales [67].

Recherche des marqueurs moléculaires

Études de liaison

La recherche d'une liaison génétique a pour but de localiser une prédisposition génétique en identifiant des sites polymorphiques du génome dont les variations alléliques se transmettent avec la maladie dans les familles qui ont plus d'un membre atteint. Il s'agit d'une méthode de localisation d'un gène responsable de la maladie à un locus spécifique d'un chromosome donné. Les analyses statistiques consistent à déterminer si les deux allèles du locus sont transmis ensemble à la descendance plus fréquemment que ne le voudrait le hasard. Cette approche peut être un outil puissant de détection des régions de susceptibilité dans les maladies monogéniques, mais elle est mal adaptée pour les maladies génétiques complexes. Elle est notamment très dépendante de la détermination du statut phénotypique (atteint/non atteint). Enfin, un signal statistiquement significatif ou suggestif identifierait une région génomique particulière qui pourrait être assez large et contiendrait plusieurs gènes.

En 1988, Sherrington a publié la première identification d'un locus de risque pour la schizophrénie situé sur le bras long du chromosome 5 en analysant sept familles contenant 39 sujets atteints de troubles schizophréniques [54]. Cependant, plusieurs études ayant testé cette région n'ont pas pu confirmer ces résultats.

Les premières études de liaison utilisaient un nombre limité de marqueurs polymorphes (quelques centaines de microsatellites). Cependant, on dispose actuellement d'une vingtaine d'études plus récentes dites « pangénomiques » utilisant un nombre très élevé de marqueurs (jusqu'à un million de marqueurs). Trois méta-analyses ont conclu que les régions 1q, 2q, 3p, 4q, 6p, 8p, 11q, 13q, 14p, 20q et 22q sont les régions les plus fréquemment retrouvées en liaison avec la schizophrénie [5, 39, 45]. Cependant, seule la région 8p était commune aux trois méta-analyses. Enfin, dans l'éventualité de l'hypothèse de plusieurs gènes à petits effets et d'une grande hétérogénéité entre les populations, des effectifs très importants seraient nécessaires pour détecter un signal puissant témoignant d'une liaison valable [12].

Études d'association utilisant des gènes candidats

Une étude d'association génétique est basée sur la comparaison de la fréquence d'un (ou plusieurs) polymorphisme(s) entre des sujets cas et des sujets témoins dans une même population et l'identification ainsi des gènes de prédisposition pouvant être associés à la maladie. Ce type d'analyse suppose que les différences des fréquences alléliques entre les cas et les témoins soient uniquement liées au portage de la maladie et non à des différences liées aux origines ethniques. La différence de répartition des variants génétiques en fonction de l'origine ethnique entre les sujets cas et les sujets témoins, appelée stratification de la population, est un biais méthodologique sérieux pour cette approche. Alternativement, l'association génétique pourrait être mesurée par le moyen d'études familiales en analysant un polymorphisme chez un sujet atteint et ses deux parents. Chacun des quatre allèles parentaux de ce marqueur sera défini soit comme transmis à l'enfant atteint, soit comme non transmis. Le *Transmission disequilibrium test* assume qu'un parent hétérozygote pour un allèle A1 associé à la maladie et un allèle A2 non associé à la maladie transmettra plus souvent l'allèle A1 que l'allèle A2 à son enfant malade. La fréquence avec laquelle les allèles A1 et A2 sont transmis ou non transmis aux enfants atteints sera donc différente de la fréquence attendue en cas de transmission mendélienne (50 %, 50 %). Le polymorphisme d'un seul nucléotide (SNP, pour *single nucleotide polymorphism*) est la variation d'une seule paire de bases du génome, entre individus d'une même espèce. Ces variations sont très fréquentes (environ 1/1 000 paire de bases dans le génome humain). Les SNP représentent 90 % de l'ensemble des variations génétiques humaines, et des SNP avec une fréquence allélique d'au moins 1 % sont présents toutes les 100 à 300 paires de bases en moyenne dans le génome humain, qui contiendrait 1,4 millions de SNP. Les SNP peuvent se retrouver au sein de régions codantes de gènes (exon), de régions non codantes de

gènes (intron), ou de régions intergéniques, entre les gènes. Dans le cas où les SNP se retrouvent au sein des régions codantes, la séquence d'acides aminés de la protéine produite peut être modifiée, mais pas obligatoirement du fait de la redondance du code génétique. Les SNP qui se retrouvent dans des régions non codantes peuvent avoir des conséquences sur l'épissage, les sites de liaison des facteurs de transcription, ou sur les séquences d'ARN non codant.

Avant l'apparition des études d'association pangénomiques, la plupart des études d'association génétique utilisaient la stratégie des gènes candidats. Près de 800 gènes ont été ainsi explorés, faisant de la schizophrénie la maladie la plus concernée par ce type d'approche. Une méta-analyse des résultats, mise à jour régulièrement, est disponible sur le site www.szgene.org/dbindex.asp.

À ce jour, aucun gène candidat n'a été confirmé d'une manière claire et convaincante. Le manque de puissance statistique, très fréquemment observé dans ces études, fait que la réplication des résultats initiaux est très rare. Une étude a testé les quatorze gènes candidats les plus fréquemment cités dans une population caucasienne de 1 807 cas comparés à 2002 sujets témoins [50] (Tableau 20-I). Tous les marqueurs de type SNP (n = 789) ayant été déjà rapportés comme associés à la maladie, ceux qui sont situés dans les domaines fonctionnels ainsi que des *tagSNP* (SNP qui sont fortement corrélés à d'autres SNP de voisinage et qui captent leur signal statistique) ont été testés. Aucune association n'a été trouvée. On pense que l'inclusion d'effectifs de taille réduite et l'utilisation de techniques statistiques inadéquates ou de critères permissifs sont les éléments générateurs de cette accumulation de résultats non répliqués. Les analyses multiples et la sélection de données participent aussi à l'inflation des résultats faussement positifs, par ailleurs sursélectionnés du fait d'un biais de publication. Il est également possible que l'hétérogénéité génétique empêche la réplication de certains résultats. Enfin, l'existence d'épistasie multiplicative (l'effet d'un seul gène ne pourrait être détecté mais le produit d'une interaction de plusieurs gènes le pourrait) et le non-contrôle des facteurs environnementaux pourraient expliquer cette non-réplication.

TABLEAU 20-I. – Principaux gènes candidats testés dans la schizophrénie.

Gènes	*Nom complet*	*Fonction*	*Localisation chromosomique*
RGS4	*Regulator of G-protein signaling 4*	Signalisation intracellulaire	1q23.3
DISC1	*Disrupted in schizophrenia 1*	Croissance des neurites et développement du cortex	1q42.1
DTNBP1	*Dystrobrevin binding protein 1*	Organisation intracellulaire	6p22.3
STX7	*Syntaxin 7*	Vésicules synaptiques et exocytose	6q23.1
TAAR6	*Trace amine associated receptor 6*	Récepteur endogènes des amines traces	6q23.2
PPP3CC	*Protein phosphatase 3, catalytic subunit, gamma isozyme*	Phosphorylation calcium-dépendante	8p21.3
NRG1	*Neuregulin 1*	Signalisation intercelluaire	8p12
DRD2	*Dopamine receptor D2*	Récepteur aminergique	11q23
HTR2A	*Serotonin receptor 2A*	Récepteur aminergique	13q14-q21
DAOA	*D-Amino acid oxidase activator*	Métabolisme glutamatergique	13q34
AKT1	*v-Akt murine thymoma viral oncogene homolog 1*	Kinase importante pour la survie neuronale	14q32.32
CHRNA7	*Cholinergic receptor, nicotinic, alpha 7*	Récepteur nicotinique	15q14
COMT	*Catechol-O-methyltransferase*	Métabolisme aminergique	22q11.21
ARVCF	*Armadillo repeat gene deleted in velocardiofacial syndrome*	Jonctions cellulaires complexes	22q11.21

Études d'association pangénomiques

Depuis 2005, des solutions technologiques microscopiques appelées « puces » (ou « *chip* ») permettant de séquencer chez de nombreux individus un très grand nombre de SNP, répartis sur l'ensemble du génome ou dans des régions sélectionnées, sont devenues accessibles à des coûts raisonnables permettant l'émergence des études d'association pangénomique (GWAS : *Genome wide association studies*) en tant qu'outil pour décrypter les bases moléculaires de la schizophrénie. Ce type d'étude a déjà permis d'identifier des gènes candidats pour d'autres maladies complexes telles que le diabète de type 2 ou la sclérose en plaques. Les études d'association, qu'elles soient gène candidat ou pangénomique, reposent sur l'hypothèse « variants fréquents – maladie fréquente ». Cette hypothèse suggère que la maladie résulterait de variants fréquents ayant un effet faible et contribuant en interaction à l'apparition de la maladie. Une liste complète de l'ensemble des études d'association pangénomiques publiées est disponible sur le site du *National Human Research Genome Institute* (www.genome.gov/26525384).

Au moins douze études d'association pangénomique ont été entreprises afin d'identifier des gènes candidats pour la schizophrénie (Tableau 20-II). Les premières incluent des effectifs relativement faibles (moins de 2 000 individus) et, tout du moins pour la première d'entre elles, un nombre restreint de SNP (environ 25 000) analysés, ce qui a limité la puissance de l'analyse. Les plus récentes incluent un très grand nombre d'individus (entre 10 000 et 20 000) et jusqu'à 1 million de SNP.

Au final, les études d'association pangénomique nous indiquent que même s'il y a de nombreux et faibles signaux répartis sur l'ensemble du génome, seules quelques régions chromosomiques ont été associées de façon significative avec la schizophrénie. Le seul résultat sur lequel convergent les trois premières études indépendantes concerne une région chromosomique contenant un gène du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I. Ce résultat apparemment paradoxal pourrait trouver un sens dans les études récentes montrant que le CMH I serait impliqué dans la plasticité synaptique via des mécanismes liés à l'activité et à la modulation des récepteurs glutamatergiques [17, 53].

Cependant, les régions chromosomiques suspectées n'ont qu'un effet mineur avec un risque relatif inférieur à 1.2, et même considérées dans leur ensemble, elles ne permettent de caractériser qu'une faible partie de l'héritabilité de la maladie (probablement moins de 2 %) [13, 48]. Il n'en reste pas moins que nombre de

TABLEAU 20-II. – Études d'association pangénomique dans la schizophrénie.

Étude	*Taille de l'échantillon*		*Nombre de SNP testés*	*Gène avec SNP significatif*
	Cas	*Contrôles*		
Mah et al., 2006	520	555	25 494	*PLXNA2*
Shifman et al., 2008	1 009	3 158	510 552	*RELN*
Kirov et al., 2009	574 trios		433 680	*CCDC60, RBP1*
Lencz et al., 2007	249	175	439 511	*CSF2RA, IL3RA*
Sullivan et al., 2008	738	733	492 900	/
O'Donovan et al., 2008	7 145	12 834	362 532	*ZNF804A*
Need et al., 2009	1 734	14 455	312 565	*ADAMTSL3*
Purcell et al., 2009	11 330	22 664	739 995	*MYO18B, NOTCH4, RPP21*
Stefansson et al., 2009	7 662	29 053	314 868	*Région CMH$_1$, NRGN, PRSS16, TCF4, PGDB1, NOTCH4*
Shi et al., 2009	11 975	22 703	696 788	*Région CMH*
Athanasiu et al., 2010	2 867	14 085	572 888	*PLAA, ACSM1, ANK3*
Ikeda et al., 2010	2 565	5 953	297 645	*SULT6B1, NOTCH4*

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité ; SNP : polymorphisme d'un seul nucléotide.

ces gènes sont probablement impliqués dans l'étiologie de la maladie conférant une susceptibilité à la maladie relativement faible, et d'une manière générale, les études d'association ont permis à la fois l'identification de nouveaux gènes de susceptibilité et ouvert la voie à une compréhension multifactorielle du risque génétique associé à la schizophrénie, qui implique probablement plus de 1 000 gènes.

Étude des anomalies chromosomiques et variants du nombre de copies

Les variants du nombre de copies (CNV, pour *copy number variants*) sont des délétions ou des duplications de fragments génomiques de taille variables pouvant aller de 1 kilobase à plusieurs mégabases (Figure 20-1). L'étude de ces anomalies chromosomiques chez les patients atteints de schizophrénie a été une des premières stratégies employées pour décrypter la contribution génétique de la maladie [8, 52]. Les premières régions identifiées ont été, du fait des limitations technologiques, de grande taille, ce qui a rendu difficile l'identification des gènes candidats. Cependant, la résolution de ces études a constamment été améliorée, allant de 2,3 mégabases en 2006 à moins de 100 kilobases en 2010 en partie grâce à la réanalyse des données des études d'association pangénomique. Cela a permis d'identifier des délétions de taille inférieure, et ce d'autant plus qu'il semble qu'il y ait une relation inverse entre la fréquence et la taille des CNV, et une majorité des CNV auraient une taille inférieure à 50 kilobases [36].

La signification de cette nouvelle forme de variation génétique n'est pas totalement bien déterminée. Les CNV sont répartis sur l'ensemble du génome mais certaines localisations sont préférentielles, les régions riches en GC par exemple fournissent un terrain favorable aux évènements de duplication segmentale pouvant conduire à ces variations.

Les CNV peuvent jouer un rôle pathologique de différentes manières : perte de fonction d'un gène ou modification d'un élément régulateur, augmentation ou diminution du nombre d'allèle fonctionnel d'un gène conduisant à une variation de son niveau d'expression. Au final, il apparaît que les CNV sont impliqués de façon cruciale dans la diversité génétique, contribuant plus que les SNP à la variation globale de séquence génomique [11, 41, 49, 55].

La délétion en *22q11* est la mieux décrite des microdélétions associées à la schizophrénie. Aussi connue comme région du syndrome vélo-cardio-facial ou de Di George, elle est caractérisée par une perte de 1,5 à 3 mégabases sur l'un des chromosomes, et fait partie des régions identifiées le plus précocement (du fait de sa taille) et avec les meilleurs arguments en faveur d'une implication dans la schizophrénie. Outre la présence de symptômes schizophréniques chez 30 % des porteurs de la délétion (risque 25 fois supérieur de schizophrénie), celle-ci est associée à un risque élevé, d'autres maladies neuropsychiatriques (troubles bipolaires, trouble obsessionnel et compulsif…) [44]. Parmi les gènes contenus dans la région, les gènes de la catéchol-O-méthyltransférase (*COMT*) et de la proline déshydrogénase (*PRODH)* ont été les plus étudiés mais la contribution génétique aux symptômes associés à cette délétion reste à être mieux définie [30, 64].

Parmi les autres anomalies chromosomiques les plus significativement associées à la schizophrénie, on peut

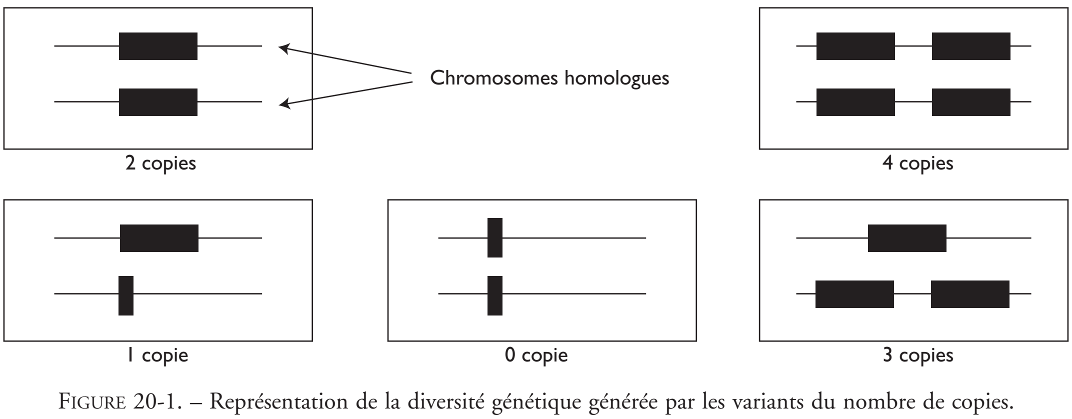


FIGURE 20-1. – Représentation de la diversité génétique générée par les variants du nombre de copies.

citer la translocation balancée t(1;11)(q42.1;q14.3), identifiée pour la première fois dans une grande famille écossaise et coségrégant avec de nombreux individus atteints que ce soit de schizophrénie, de troubles bipolaires ou de dépression majeure [56]. Cette translocation interrompt le gène *Disrupted in schizophrenia* (*DISC1*), pour lequel différents haplotypes ont été associés à la schizophrénie, ainsi que le gène *DISC2*. Elle est associée à un risque 25 à 50 fois supérieur de développer l'un de ces troubles [10].

D'une manière générale, la fréquence des CNV est globalement augmentée chez les patients [1, 7, 25, 34, 45, 46, 48, 51, 57, 61, 65, 66] par rapport à la population, mais l'amplitude de l'augmentation varie selon la taille et la fréquence des CNV étudiés. Les CNV rares (présents dans moins de 1 % des individus) sont plus significativement associés à la schizophrénie [1, 34, 61, 66], avec des risques relatifs associés à ces régions très supérieurs à ceux associés aux variants identifiés par les études d'association. Ces observations ont participé à reconsidérer l'hypothèse des « variants fréquents – maladie fréquente ».

Néanmoins, les CNV les plus fréquemment observés ne permettraient d'expliquer qu'une faible proportion des cas, et pour la plupart, le phénotype associé n'est pas spécifique à la maladie mais augmente aussi le risque pour d'autres pathologies, en particulier l'autisme, les troubles bipolaires ou la déficience intellectuelle [25].

Bien que la plupart des CNV soient transmis, une partie des CNV sont de novo (c'est-à-dire que ces CNV sont absents chez les parents) qui seraient plus particulièrement associés à la maladie, notamment chez les patients n'ayant pas d'histoire familiale de troubles psychiatriques [45, 65]. La microdélétion en 22q11 par exemple est observée dans 90 % des cas de novo.

Recherche des mutations rares

La découverte de l'implication de certaines mutations rares et de novo grâce aux études des anomalies chromosomiques et des CNV a ouvert la voie à une nouvelle approche du risque génétique de la maladie, considérant la possibilité de l'implication de telles mutations à forte pénétrance dans certains cas de schizophrénie [1, 61, 65].

Les progrès biotechnologiques (séquenceurs de deuxième et de troisième générations) rendent à présent possible l'obtention de très grande quantité de séquences à des coûts de moins en moins élevés. Ces projets de séquençage à grande échelle permettent l'identification de mutations ponctuelles rares et de novo associées aux pathologies. Certaines études basées sur le séquençage de gènes candidats ont permis l'identification de mutations de novo ponctuelles ayant une forte pénétrance associées à la schizophrénie [20, 35, 60] et ont, globalement, montré des taux plus élevés de mutations de novo chez les patients [4].

Cependant, tout comme pour les CNV, ces premières études soulignent la possible proximité génétique avec d'autres maladies neurodéveloppementales comme l'autisme et la déficience mentale. Ainsi, des mutations ayant des conséquences fonctionnelles dans le gène codant *SHANK3* (*SH3 and multiple ankyrin repeat domains 3*) [20] ou dans les neurexines [21] ont été trouvées dans des cas de schizophrénie, alors que de telles mutations avaient été identifiées dans l'autisme [14, 19] et la déficience mentale [9, 68], respectivement.

Hétérogénéité de la schizophrénie : phénotypique et/ou génétique

Problèmes nosographiques

La schizophrénie est une maladie complexe, causée à la fois par des facteurs génétiques, environnementaux et par leur interaction. La schizophrénie a été considérée comme une maladie distincte depuis plus d'un siècle mais, en l'absence de marqueurs biologiques certains, le diagnostic est effectué sur les signes et les symptômes, comprenant des symptômes positifs, symptômes négatifs et troubles cognitifs, la prépondérance de ceux-ci étant variable au cours du temps et selon les individus.

Les études génétiques et épidémiologiques ont montré que les bases génétiques de la schizophrénie dépassent probablement les frontières nosologiques classiques. Les études familiales ont montré une agrégation familiale du risque de schizophrénie et du risque de troubles bipolaires. En plus de partager des caractéristiques épidémiologiques (prévalence, héritabilité, âges de début) comparables et un certain nombre de symptômes communs, un grand nombre de SNP et d'anomalies chromosomiques identifiés par les études confèrent un risque supérieur à la schizophrénie, aux

troubles bipolaires et à l'autisme mais aussi à d'autres pathologies psychiatriques. De plus, une majorité des loci associés à la schizophrénie [1, 57] ont aussi été associés dans les troubles bipolaires, les troubles du spectre autistique et réciproquement [25, 42]. Néanmoins, l'excès de CNV semble partagé par la déficience mentale, les troubles schizophréniques et autistiques, mais pas par les troubles bipolaires, constituant ainsi l'une des rares spécificités entre les deux troubles.

Approche endophénotypique

Les endophénotypes ou phénotypes intermédiaires sont définis comme des caractéristiques biologiques ou comportementales objectivement quantifiables, qui seraient le reflet direct de l'expression des gènes de la maladie. Ces marqueurs traits refléteraient une influence génétique même en l'absence de toute manifestation clinique pathologique. Ils seraient détectables non seulement chez les sujets atteints mais aussi chez des sujets, apparemment sains, porteurs d'un risque génétique de développer la maladie comme les parents des sujets atteints. La stratégie de prendre en compte des endophénotypes plutôt que des diagnostics repose sur le postulat qu'ils seraient plus fiables à évaluer mais surtout reposeraient sur une architecture génétique plus simple que le phénotype clinique lui-même, ce qui simplifierait l'étude génétique des maladies complexes tout en augmentant leur puissance en diminuant le risque de mauvaise catégorisation [23].

Plusieurs critères ont été proposés pour qu'une anomalie biologique ou comportementale soit considérée comme un endophénotype candidat. Un endophénotype doit être associé à la maladie, ce qui implique qu'il doit être observé avec une grande fréquence chez les sujets atteints comparés à la population générale. Il doit avoir une héritabilité importante et être présent à un degré plus important chez les sujets à risque génétique pour la maladie comme les parents sains en comparaison à la population générale. Également, ce déficit doit être mesurable avec une bonne fidélité test-retest et indépendant des variations de la symptomatologie clinique et des influences environnementales. À ce jour, aucun des endophénotypes psychiatriques proposés ne remplit sans équivoque ces critères. La question de la stabilité des traits considérés comme endophénotypes reste ouverte. Par exemple, si indéniablement les erreurs de fonctions exécutives peuvent préexister au trouble et persister en phase de rémission, les mesures comportementales sont évidemment impactées lors d'une phase aiguë par des difficultés de concentration, une fatigabilité accrue, une interférence avec les phénomènes hallucinatoires ou par certains traitements (sédation). Les performances mesurées seront donc altérées par ces facteurs intercurrents plus ou moins spécifiques. Cependant, cette approche a aidé à identifier des gènes candidats et disséquer certaines voies fonctionnelles prometteuses dans la compréhension de la physiopathologie de la maladie et ses liens potentiels avec les troubles du neurodéveloppement ou de la cognition. Nous en citons certains exemples ci-dessous.

Les marqueurs endophénotypiques proposés dans la schizophrénie sont variés et incluent des mesures électrophysiologiques, des phénotypes d'imagerie structurale et/ou fonctionnelle ainsi que des déficits cognitifs et oculomoteurs [2]. L'héritabilité pour des marqueurs candidats comme le filtrage des informations sensorielles, la fluence verbale, la mémoire de travail spatiale ou les déficits oculomoteurs varie de 32 à 70 %. Plusieurs études ont montré une association spécifique entre ces marqueurs et des génotypes à risque. L'exemple le plus emblématique est celui du filtrage sensoriel. Un premier travail a montré une liaison entre une région du chromosome 15 et le déficit d'inhibition de l'onde P50 (filtrage sensoriel) dans des familles ayant plusieurs cas de schizophrénie. L'analyse de ce papier montre que la liaison n'apparaît pas lorsqu'on s'intéresse au diagnostic, que globalement les sujets atteints ont des déficits plus marqués que des contrôles ou les apparentés sains, mais que certains apparentés sains ont un déficit de filtrage alors que certains sujets atteints n'ont pas de déficit de filtrage [18]. Confirmant indirectement ce résultat, Leonard et al. ont montré une association entre des déficits de l'inhibition de l'onde P50 et le gène codant le récepteur nicotinique alpha-7, localisé en 15q13-14 [38].

Alors que cette approche était censée faciliter la découverte de quelques gènes à grand effet qui s'exprimeraient à travers les endophénotypes, cette hypothèse n'a pas été validée et l'hypothèse d'une architecture génétique plus simple des endophénotypes en comparaison au phénotype clinique est fortement contestée, d'autant plus que l'on fait appel à des tâches cognitives complexes [16, 31]. En dehors de l'identification de gènes ou régions chromosomiques de vulnérabilité, les endophénotypes sont un moyen pour comprendre comment les gènes augmentent le risque de la schizophrénie et

le continuum en population générale. Par exemple, l'association du gène *ZNF804A* (codant la protéine en doigt de zinc 804A, de fonction inconnue) avec la schizophrénie a été confirmée par plusieurs études pangénomiques. Cependant, ce sont des études utilisant l'approche endophénotypique qui ont permis de trouver que l'allèle à risque de ce gène était associé chez les sujets sains à une connectivité fonctionnelle réduite du cortex préfrontal dorsolatéral et de l'hippocampe durant une tâche de mémoire de travail [15] et avec une faible activation frontale et temporo-pariétale durant une tâche de théorie de l'esprit [62]. La mémoire de travail et la théorie de l'esprit sont deux domaines cognitifs altérés dans la schizophrénie et la compréhension de leurs mécanismes neurobiologiques en association avec la vulnérabilité génétique de la schizophrénie offre des pistes intéressantes.

Variants fréquents versus variants rares : vers un modèle mixte ?

L'hypothèse la plus explorée jusqu'à récemment pour expliquer l'architecture génétique de la schizophrénie a été l'hypothèse « variants fréquents – maladie fréquente » considérant l'implication de polymorphismes fréquents, chacun ayant un effet relativement faible individuellement, mais pouvant contribuer collectivement de façon significative à la maladie. Pourtant, même en considérant une hypothèse de transmission complexe et polygénique de variants fréquents et une pénétrance incomplète, les résultats des études d'association et de liaison nous ont montré que toute l'héritabilité de la schizophrénie ne pourra être expliquée par la coexistence de ces variants fréquents [3, 29]. Cela a conduit à envisager d'autres hypothèses alternatives ou complémentaires.

L'implication de mutations rares et de novo conférant un risque élevé à la maladie a été un des enseignements majeurs des études d'anomalies chromosomiques et de CNV. D'une part, elle fournit une hypothèse alternative, plausible et non exclusive à l'hypothèse prévalente de l'implication de multiples variants fréquents à effet mineur et pourrait expliquer une part de la génétique de la schizophrénie, d'autre part elle propose de nouvelles pistes pour comprendre les mécanismes physiopathologiques, et enfin, elle permet d'expliquer un certain nombre d'observations épidémiologiques que ne permet pas d'expliquer l'hypothèse « variants fréquents – maladie fréquente ». Ces observations incluent notamment la relation entre un âge parental élevé et le risque accru de maladies psychiatriques [40], la persistance de la maladie malgré le manque de descendance [6] ou la prévalence d'un certain nombre de cas sporadiques (patients n'ayant pas d'histoire familiale de troubles psychiatriques ou neuropsychiatriques).

Les stratégies alternatives à l'hypothèse « variants fréquents – maladie fréquente » ont donc considéré l'implication de variants rares conférant chacun un risque élevé à la maladie, différent d'une famille à une autre (ou d'un probant à un autre, pour les cas sporadiques). Deux types de variants rares ou de novo ont été explorés et associés à la maladie, d'une part les anomalies chromosomiques ou CNV et d'autre part les mutations ponctuelles. Ces mutations peuvent toucher un grand nombre de gènes et de nombreuses mutations rares différentes pouvant toucher un même gène. La vision globale serait que l'accumulation de ces mutations « privées » modifiant individuellement un gène parmi de multiples gènes associés à la maladie pourrait rendre compte d'une part substantielle de cas de schizophrénie. Quoi qu'il en soit, les hypothèses de variants fréquents ou rares ne sont pas exclusives, il faut probablement considérer que la génétique de la schizophrénie implique à la fois des variants fréquents, contribuant faiblement individuellement au risque associé à la maladie, mais pouvant conférer un risque significatif collectivement ou via des mécanismes complexes d'épistasie ou d'interactions gène-environnement, et des variants rares ayant une forte pénétrance.

Conclusion

La génétique de la schizophrénie reste à ce jour encore mal comprise, mais il existe néanmoins un corpus de données intéressantes. Si *le* gène de *la* schizophrénie n'existe pas, certains gènes semblent plus particulièrement impliqués dans certains processus qui peuvent mener à des dysfonctionnements synaptiques ou de connectivité tels que rencontrés dans la schizophrénie.

Plutôt que des réplications génétiques, l'approche fonctionnelle sur des modèles simplifiés (cellulaires, *zebrafish*, *c. elegans*) ou non (souris génétiquement modifiées) apporte des données essentielles. Des données de séquençage de génomes et exomes entiers de patients commencent à être disponibles [22], comme

dans le cas de l'autisme [47], et confirment l'excès de mutations rares de novo. Ces stratégies permettront d'éviter le biais du choix des gènes candidats, mais elles se heurteront vraisemblablement à des difficultés d'analyse du fait de la grande quantité d'informations et de la nécessité d'avoir des informations précises sur le profil clinique (psychiatrique, mais pas seulement) des sujets sélectionnés pour l'analyse.

Néanmoins, chaque mutation à effet majeur identifié comme pouvant avoir un rôle causal dans la schizophrénie a le potentiel d'ouvrir vers de nouvelles voies de compréhension des processus cellulaires et moléculaires sous-tendant cette maladie et les troubles apparentés.

En outre, la génétique apporte aujourd'hui à la clinique un regard singulier remettant en exergue l'intérêt du cas clinique et nous invite à nous interroger sur la réalité de nos classifications syndromiques comme outil d'identification nosographique… : quelle est précisément la schizophrénie ? N'est-elle qu'une forme intermédiaire entre autisme et troubles bipolaires ? Ou une superposition des deux ? Les études génétiques du futur ne pourront pas faire l'impasse d'une analyse clinique poussée au même rang de complexité (« phénomique à haut débit ») que l'analyse génétique.

Références

1. International schizophrenia consortium. Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia. Nature, 2008, *455* : 237-241.
2. Allen AJ, Griss ME, Folley BS et al. Endophenotypes in schizophrenia : a selective review. Schizophr Res, 2009, *109* : 24-37.
3. Allen NC, Bagade S, McQueen MB et al. Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia : the SzGene database. Nat Genet, 2008, *40* : 827-834.
4. Awadalla P, Gauthier J, Myers RA et al. Direct measure of the de novo mutation rate in autism and schizophrenia cohorts. Am J Hum Genet, 2010, *87* : 316-324.
5. Badner JA, Gershon ES. Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia. Mol Psychiatry, 2002, *7* : 405-411.
6. Bassett AS, Bury A, Hodgkinson KA, Honer WG. Reproductive fitness in familial schizophrenia. Schizophr Res, 1996, *21* : 151-160.
7. Bassett AS, Scherer SW, Brzustowicz LM. Copy number variations in schizophrenia : critical review and new perspectives on concepts of genetics and disease. Am J Psychiatry, 2010, *167* : 899-914.
8. Blackwood DH, Thiagarajah T, Malloy P et al. Chromosome abnormalities, mental retardation and the search for genes in bipolar disorder and schizophrenia. Neurotox Res, 2008, *14* : 113-120.
9. Ching MS, Shen Y, Tan WH et al. Deletions of NRXN1 (neurexin-1) predispose to a wide spectrum of developmental disorders. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2010, *153B* : 937-947.
10. Chubb JE, Bradshaw NJ, Soares DC et al. The DISC locus in psychiatric illness. Mol Psychiatry, 2008, *13* : 36-64.
11. Conrad DF, Pinto D, Redon R et al. Origins and functional impact of copy number variation in the human genome. Nature, 2010, *464* : 704-712.
12. Crow TJ. How and why genetic linkage has not solved the problem of psychosis : review and hypothesis. Am J Psychiatry, 2007, *164* : 13-21.
13. Crow TJ. The missing genes : what happened to the heritability of psychiatric disorders ? Mol Psychiatry, 2011, *16* : 362-364.
14. Durand CM, Betancur C, Boeckers TM et al. Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders. Nat Genet, 2007, *39* : 25-27.
15. Esslinger C, Walter H, Kirsch P et al. Neural mechanisms of a genome-wide supported psychosis variant. Science, 2009, *324* : 605.
16. Flint J, Munafo MR. The endophenotype concept in psychiatric genetics. Psychol Med, 2007, *37* : 163-180.
17. Fourgeaud L, Davenport CM, Tyler CM et al. MHC class I modulates NMDA receptor function and AMPA receptor trafficking. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, *107* : 22278-22283.
18. Freedman R, Coon H, Myles-Worsley M et al. Linkage of a neurophysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus. Proc Natl Acad Sci U S A, 1997, *94* : 587-592.
19. Gauthier J, Spiegelman D, Piton A et al. Novel de novo SHANK3 mutation in autistic patients. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2009, *150B* : 421-424.
20. Gauthier J, Champagne N, Lafreniere RG et al. De novo mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 in patients ascertained for schizophrenia. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, *107* : 7863-7868.
21. Gauthier J, Siddiqui TJ, Huashan P et al. Truncating mutations in NRXN2 and NRXN1 in autism spectrum disorders and schizophrenia. Hum Genet, 2011, *130* : 563-573.
22. Girard S, Gauthier J, Noreau N et al. Increased exonic de novo mutation rate in probands affected with schizophrenia : Nature genetics, 20011, *43* : 860-3.
23. Gottesman, II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry : etymology and strategic intentions. Am J Psychiatry, 2003, *160* : 636-645.
24. Gottesman I, Shields J. Schizophrenia, the epigenetic puzzle. New-York. Cambridge university press, 1982.
25. Guilmatre A, Dubourg C, Mosca AL et al. Recurrent rearrangements in synaptic and neurodevelopmental genes and shared biologic pathways in schizophrenia, autism, and mental retardation. Arch Gen Psychiatry, 2009, *66* : 947-956.

26. HAUKKA J, SUVISAARI J, LONNQVIST J. Fertility of patients with schizophrenia, their siblings, and the general population : a cohort study from 1950 to 1959 in Finland. Am J Psychiatry, 2003, *160* : 460-463.
27. HIGGINS J. Effects of child rearing by schizophrenic mothers. J Psychiatr Res, 1966, *4* : 153-167.
28. HIGGINS J. Effects of child rearing by schizophrenic mothers : a follow-up. J Psychiatr Res, 1976, *13* : 1-9.
29. JIA P, SUN J, GUO AY, ZHAO Z. SZGR : a comprehensive schizophrenia gene resource. Mol Psychiatry, 2010, *15* : 453-462.
30. KARAYIORGOU M, MORRIS MA, MORROW B et al. Schizophrenia susceptibility associated with interstitial deletions of chromosome 22q11. Proc Natl Acad Sci U S A, 1995, *92* : 7612-7617.
31. KEBIR O, JOOBER R. Neuropsychological endophenotypes in attention-deficit/hyperactivity disorder : a review of genetic association studies. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2011, *261* : 583-594.
32. KELLER MC, MILLER G. Resolving the paradox of common, harmful, heritable mental disorders : which evolutionary genetic models work best ? Behav Brain Sci, 2006, *29* : 385-404, discussion 405-52.
33. KETY SS, ROSENTHAL D, WENDER PH et al. Mental illness in the biological and adoptive families of adopted individuals who have become schizophrenic. Behav Genet, 1976, *6* : 219-225.
34. KIROV G, GROZEVA D, NORTON N et al. Support for the involvement of large copy number variants in the pathogenesis of schizophrenia. Hum Mol Genet, 2009, *18* : 1497-1503.
35. KNIGHT HM, PICKARD BS, MACLEAN A et al. A cytogenetic abnormality and rare coding variants identify ABCA13 as a candidate gene in schizophrenia, bipolar disorder, and depression. Am J Hum Genet, 2009, *85* : 833-846.
36. KORBEL JO, URBAN AE, AFFOURTIT JP et al. Paired-end mapping reveals extensive structural variation in the human genome. Science, 2007, *318* : 420-426.
37. KRINGLEN E, CRAMER G. Offspring of monozygotic twins discordant for schizophrenia. Arch Gen Psychiatry, 1989, *46* : 873-877.
38. LEONARD S, GAULT J, HOPKINS J et al. Association of promoter variants in the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor subunit gene with an inhibitory deficit found in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry, 2002, *59* : 1085-1096.
39. LEWIS CM, LEVINSON DF, WISE LH et al. Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II : Schizophrenia. Am J Hum Genet, 2003, *73* : 34-48.
40. MALASPINA D, CORCORAN C, FAHIM C et al. Paternal age and sporadic schizophrenia : evidence for de novo mutations. Am J Med Genet, 2002, *114* : 299-303.
41. MCCARROLL SA, KURUVILLA FG, KORN JM et al. Integrated detection and population-genetic analysis of SNPs and copy number variation. Nat Genet, 2008, *40* : 1166-1174.
42. MEFFORD HC, SHARP AJ, BAKER C et al. Recurrent rearrangements of chromosome 1q21.1 and variable pediatric phenotypes. N Engl J Med, 2008, *359* : 1685-1699.
43. MILL J, TANG T, KAMINSKY Z et al. Epigenomic profiling reveals DNA-methylation changes associated with major psychosis. Am J Hum Genet, 2008, *82* : 696-711.
44. MURPHY KC, JONES LA, OWEN MJ. High rates of schizophrenia in adults with velo-cardio-facial syndrome. Arch Gen Psychiatry, 1999, *56* : 940-945.
45. NG MY, LEVINSON DF, FARAONE SV et al. Meta-analysis of 32 genome-wide linkage studies of schizophrenia. Mol Psychiatry, 2009, *14* : 774-785.
46. O'DONOVAN MC, CRADDOCK NJ, OWEN MJ. Genetics of psychosis; insights from views across the genome. Hum Genet, 2009, *126* : 3-12.
47. O'ROAK BJ, DERIZIOTIS P, LEE C et al. Exome sequencing in sporadic autism spectrum disorders identifies severe de novo mutations. Nat Genet, 2011, *43* : 585-589.
48. PURCELL SM, WRAY NR, STONE JL et al. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. Nature, 2009, *460* : 748-752.
49. REDON R, ISHIKAWA S, FITCH KR et al. Global variation in copy number in the human genome. Nature, 2006, *444* : 444-454.
50. SANDERS AR, DUAN J, LEVINSON DF et al. No significant association of 14 candidate genes with schizophrenia in a large European ancestry sample: implications for psychiatric genetics. Am J Psychiatry, 2008, *165* : 495-506.
51. SEBAT J. Major changes in our DNA lead to major changes in our thinking. Nat Genet, 2007, *39 (Suppl 7)* : 3-5.
52. SHASTRY BS. Recent developments in the genetics of schizophrenia. Neurogenetics, 1999, *2* : 149-154.
53. SHATZ CJ. MHC class I : an unexpected role in neuronal plasticity. Neuron, 2009, *64* : 40-45
54. SHERRINGTON R, BRYNJOLFSSON J, PETURSSON H et al. Localization of a susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 5. Nature, 1988, *336* : 16-167.
55. SHIANNA KV, WILLARD HF. Human genomics: in search of normality. Nature, 2006, *444* : 444-454.
56. ST CLAIR D, BLACKWOOD D, MUIR W et al. Association within a family of a balanced autosomal translocation with major mental illness. Lancet, 1990, *336* : 13-16.
57. STEFANSSON H, RUJESCU D, CICHON S et al. Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. Nature, 2008, *455* : 232-236.
58. SULLIVAN PF, KENDLER KS, NEALE MC. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. Arch Gen Psychiatry, 2003, *60* : 1187-1192.
59. SVENSSON AC, LICHTENSTEIN P, SANDIN S, HULTMAN CM. Fertility of first-degree relatives of patients with schizophrenia: a three generation perspective. Schizophr Res, 2007, *91* : 238-245.
60. TARABEUX J, CHAMPAGNE N, BRUSTEIN E et al. De Novo Truncating Mutation in Kinesin 17 Associated with Schizophrenia. Biol Psychiatry, 2010, *68* : 649-656.
61. WALSH T, MCCLELLAN JM, MCCARTHY SE et al. Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia. Science, 2008, *320* : 539-543.
62. WALTER H, SCHNELL K, ERK S et al. Effects of a genome-wide supported psychosis risk variant on neural activation during a theory-of-mind task. Mol Psychiatry, 2011, *16* : 462-470.

63. Wender PH, Rosenthal D, Kety SS et al. Crossfostering. A research strategy for clarifying the role of genetic and experiential factors in the etiology of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry, 1974, *30* : 121-128.
64. Williams HJ, Owen MJ, O'Donovan MC. Is COMT a susceptibility gene for schizophrenia ? Schizophr Bull, 2007, *33* : 635-641.
65. Xu B, Roos JL, Levy S et al. Strong association of de novo copy number mutations with sporadic schizophrenia. Nat Genet, 2008, *40* : 880-885.
66. Xu B, Woodroffe A, Rodriguez-Murillo L et al. Elucidating the genetic architecture of familial schizophrenia using rare copy number variant and linkage scans. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, *106* : 16746-16751.
67. Yang J, Visscher PM, Wray NR. Sporadic cases are the norm for complex disease. Eur J Hum Genet, 2010, *18* : 1039-1043.
68. Zahir FR, Baross A, Delaney AD et al. A patient with vertebral, cognitive and behavioural abnormalities and a de novo deletion of NRXN1alpha. J Med Genet, 2008, *45* : 239-243.

21

Facteurs environnementaux personnels et populationnels

S. Mouchet-Mages et T. d'Amato

La recherche de l'origine physiopathologique de la schizophrénie fait l'objet d'un grand nombre de travaux, tant sur les facteurs génétiques qu'environnementaux. En effet, malgré une forte influence génétique, attestée par une héritabilité de près de 80 %, les études de jumeaux soulignent l'importance des facteurs environnementaux, puisque le taux de concordance (risque de survenue de la maladie si le jumeau est atteint) est seulement de 45 à 60 % chez les monozygotes, au patrimoine génétique quasi identique. Les études épidémiologiques, qui s'attachent à la description des variations de la prévalence et de l'incidence de la schizophrénie ainsi que des facteurs qui y sont associés, permettent de rendre compte de facteurs de risque de survenue de la maladie schizophrénique. Ceux-ci peuvent être considérés selon plusieurs plans : tout d'abord, sur le plan individuel, un certain nombre de facteurs environnementaux ont pu être associés à un risque accru de développer la maladie ; ces facteurs exercent leur effet par un mécanisme direct, biologique, ou par le biais de voies communes qu'il convient alors de détailler ; d'autre part, sur un plan plus global, des facteurs de risque de développer la maladie ont pu être mis en évidence à l'échelle des populations, dont les effets individuels et groupaux font l'objet d'études de grande ampleur. Les facteurs de risque à l'œuvre observés le sont pour la plupart de manière précoce au cours du développement, en période prénatale et infantile, mais des éléments plus tardifs ont également pu être dégagés, bien que sujets d'études moins extensives.

Ce chapitre propose une revue des données épidémiologiques et des études concernant les facteurs de risque environnementaux à l'œuvre dans la survenue de la schizophrénie, tout d'abord sur un plan individuel, puis populationnel.

Facteurs environnementaux individuels

Infections virales, bactériennes et parasitaires

Un certain nombre d'études ont mis en évidence une augmentation du risque de survenue de la schizophrénie en présence ou sous l'action de facteurs biologiques, parmi lesquels le risque infectieux est un facteur d'importance.

En effet, une des observations les plus reproduites et des plus intrigantes dans le cadre de la schizophrénie est celle de l'existence d'un déséquilibre saisonnier des naissances chez les sujets atteints, qui sont issus de mois de naissance hivernaux dans l'hémisphère Nord (de janvier à mars, avec une observation inverse dans l'hémisphère Sud). Ces observations ont conduit à l'hypothèse d'une participation des infections en particulier saisonnières au déterminisme de la schizophrénie. De plus, les facteurs infectieux constituent des facteurs environnementaux plausibles, puisque l'exposition fœtale à la rubéole, au virus herpès, à la toxoplasmose, entraîne des troubles neuropsychiatriques incluant le retard mental, les troubles des apprentissages, des troubles sensorineuraux et des anomalies morphologiques [3, 5, 6].

La recherche d'un lien de causalité éventuel entre infection et survenue d'une schizophrénie passe par deux types d'études : les études transversales, basées sur l'exposition écologique des populations, permettent de dégager une association significative d'un trouble avec un facteur environnemental donné ; en revanche, ce sont

les études longitudinales seules qui permettent d'établir l'existence d'un lien de causalité plausible bien que non certain à l'échelle individuelle. En plus d'un apport non négligeable à la compréhension des mécanismes de survenue du trouble, les résultats de ces études pourraient permettre de développer des stratégies de prévention, si un lien causal fort venait à émerger.

Études transversales

Un certain nombre de travaux ont porté sur l'étude des épidémies sur les populations, en les mettant en relation rétrospectivement avec les périodes *in utero* de sujets schizophrènes.

Ainsi, l'étude de l'influence de la *grippe*, infection la plus souvent rapportée comme potentiel facteur de risque biologique *in utero*, a été réalisée par le biais de l'étude de la pandémie de 1957, et des variations de l'incidence des deux pathologies, grippe et schizophrénie, sur des périodes longues. Dans ces études, la mise en relation des dates de naissance des sujets atteints et non atteints avec les dates d'épidémies permet de déduire le trimestre de gestation lors de l'exposition [5].

Alors que l'hypothèse de l'effet de l'infection maternelle par la grippe était suggérée par l'existence d'une multiplication du risque de schizophrénie par deux en cas de survenue d'une grippe au cours du deuxième trimestre de grossesse [6], une méta-analyse récente des études basées sur la pandémie de 1957 n'a pas montré d'augmentation du risque significative du fait de l'exposition au cours d'un trimestre ou l'autre de la grossesse, et les auteurs remettent en cause l'effet de la grippe maternelle dans la survenue du trouble [5].

L'hypothèse grippale, bien que séduisante, est donc controversée. Tout d'abord, il faut remarquer que ces résultats ne sont pas spécifiques : d'autres études portant sur d'autres infections virales (poliomyélite, virus herpès-zona) ont également retrouvé des associations. Ensuite, la définition de périodes d'exposition n'implique pas la contamination, puisque lors de la pandémie de grippe de 1957, l'incidence de cette dernière n'était que de 25 % ; ce qui implique que les sujets considérés comme exposés au risque grippal pourraient tout à fait ne pas l'avoir été. Cependant, certaines des études en faveur de l'influence de la grippe au deuxième trimestre font état de cas documentés d'infection maternelle [6]. Une autre limite tient au fait que le calcul rétrospectif est basé sur le postulat de grossesses à terme, tandis que la prématurité est fréquente chez les sujets schizophrènes et a également été liée aux facteurs de risque périnataux [5].

Études de cohorte de naissance

Plusieurs méthodes ont été utilisées pour documenter l'exposition aux infections, comme la titration des anticorps maternels archivés pendant la grossesse ou l'analyse de gouttes de sang recueillies chez les nouveaunés sur papiers buvards. D'autres études ont utilisé les registres d'enfants dont le suivi durant la grossesse était connu [5].

Pour ce qui concerne l'infection par le *virus de la rubéole*, une étude de cohorte a suivi les conséquences de la pandémie de 1964, à la suite d'un diagnostic clinique chez les mères, avec confirmation sérologique de la contamination chez les enfants. Les auteurs ont montré que l'exposition *in utero* augmentait significativement le risque de survenue de psychoses non affectives à l'âge adulte, puisque 20 % des sujets développaient une schizophrénie ou un trouble schizo-affectif [3, 5]. Les sujets schizophrènes exposés à la rubéole présentaient un déclin intellectuel de l'enfance à l'adolescence mesuré par le déclin du quotient intellectuel prémorbide, ainsi qu'un excès d'anomalies comportementales et psychomotrices en comparaison aux sujets exposés à la rubéole mais n'ayant pas développé la schizophrénie. En outre, les sujets présentant une schizophrénie ou un trouble schizo-affectif avaient été plus fréquemment exposés lors des deux premiers mois de gestation. Ces résultats suggèrent l'existence d'une altération de la trajectoire développementale durant l'enfance et le début de l'âge adulte chez les patients schizophrènes.

Des études de cohorte ont également étudié la *grippe* ; L'étude de cohorte CHDS (*Child health and development study*) est une étude en population générale, réalisée en Californie chez les sujets nés entre 1959 et 1967 ; pour cette cohorte, le sérum maternel a été collecté de manière prospective durant la grossesse, par la suite analysé et comparé au devenir des enfants identifiés par les registres de l'assurance-maladie. Le diagnostic de schizophrénie était confirmé par des entretiens structurés. Dans cette étude [4], la probabilité de survenue de la schizophrénie était multipliée par 3 en cas de grippe attestée chez la mère au cours de la première moitié de la grossesse, et par 7 lors du premier trimestre ; Ces résultats suggèrent donc qu'il pourrait s'agir d'une période de vulnérabilité particulière pour la survenue du trouble. Cette vulnérabilité pourrait

concerner de manière plus large les pathologies dites du spectre de la schizophrénie [15].

Des résultats ont également montré un lien entre l'augmentation de survenue de la schizophrénie et une infection parasitaire, la *toxoplasmose*. Tout d'abord, chez l'adulte généralement immunodéprimé (SIDA), une infection aiguë par le toxoplasme peut produire des symptômes positifs de type schizophrénique (délires, hallucination). Chez la femme enceinte, l'infection par le toxoplasme est un cas de contamination maternofœtale bien connu, puisque le parasite peut contaminer le fœtus et être responsable d'anomalies obstétricales, de retards mentaux et d'autres troubles du développement infantile en particulier comportementaux et neurologiques. Un certain nombre de résultats indiquent l'existence d'un rôle potentiel de l'infection par toxoplasme dans la survenue ultérieure de la schizophrénie, en particulier dans les études de cohorte. Ainsi, dans la cohorte CHDS, la titration des anticorps IgG maternels antitoxoplasme a été retrouvée associée à un risque deux fois supérieur de développer la schizophrénie [5]. Ce résultat a été répliqué dans une étude de cohorte danoise [19] qui a utilisé les tests sur papiers buvards réalisés à la naissance et conservés dans les dossiers.

Un autre virus, le *virus de l'herpès HSV 2*, est responsable d'une maladie sexuellement transmissible acquise lors de l'accouchement, et entraînant des anomalies congénitales telles un retard mental, des troubles du langage ou des troubles moteurs [6]. Les recherches d'une participation éventuelle de l'infection virale au développement ultérieur de la schizophrénie sont divergentes : ainsi, le projet collaboratif CPP (*Collaborative perinatal project*) a étudié la cohorte des sujets nés entre 1959 et 1967 au sein de plusieurs centres américains, en réalisant la collecte prospective d'échantillons de sang au cours de la grossesse puis le suivi avec évaluations psychiatriques standardisées chez les enfants. Les résultats rapportent une association significative entre la présence d'anticorps anti-HSV 2 chez la mère et le risque de troubles psychotiques chez l'enfant, avec en cas de séropositivité maternelle, une augmentation du risque de schizophrénie de 1,8 [6]. Ces résultats n'ont toutefois pas été répliqués, notamment dans la cohorte CHDS, où le risque était de 1 [5]. La différence pourrait s'expliquer par le fait que la cohorte CPP serait plus puissante, car comportant un excès de sujets afro-américains chez qui l'infection à HSV 2 est plus fréquente. D'autre part, les critères utilisés pour définir l'exposition au virus sont différents entre les deux études (présence d'IgG/séropositivité).

D'autres infections ont été étudiées dans les cohortes de naissance : dans l'étude CHDS, l'exposition périconceptionnelle aux infections génitales entraînait une multiplication par 5 du risque de schizophrénie [5].

Mécanismes explicatifs

Effet des cytokines

Les observations rapportées ci-dessus suggèrent que de nombreuses infections pourraient être à l'origine de l'augmentation du risque de développer une maladie unique, la schizophrénie [6]. Les agents responsables des effets observés doivent donc emprunter une voie physiopathologique commune afin d'entraîner le trouble. Une des explications pourrait être la stimulation de la réponse des cytokines [22], observée pour toutes les infections connues à ce jour, et dont l'excès a été relié à de nombreux troubles neurodéveloppementaux.

Les cytokines agiraient par la stimulation de la microglie et de l'astroglie dans le cerveau fœtal, conduisant à la production de monoxyde d'azote et d'acides aminés excitateurs toxiques [22]. Elles pourraient également entraîner un trouble de maturation des oligodendrocytes, à l'origine d'anomalies de la substance blanche, ainsi que des anomalies développementales, augmentant la susceptibilité à la schizophrénie. Cytokines et protéines immunitaires jouent de plus un rôle dans la formation du système nerveux (migration neuronale, prolifération, croissance axonale) ; le fonctionnement de la microglie, la survie cellulaire et la différenciation synaptique [5]. Il existe ainsi un lien entre le fonctionnement (normal et pathologique) du système immunitaire et le neurodéveloppement, si bien qu'une perturbation du système immunitaire et de la réponse immune peut altérer certains événements maturationnels. Ces données ont été explorées sur le plan clinique : dans la cohorte CHDS, un lien a pu être mis en évidence entre une augmentation des interleukines 8 (chémokines pro-inflammatoires) au deuxième et troisième trimestres de grossesse et le développement d'une schizophrénie, tandis que dans l'étude CPP, les taux maternels de TNF-α (cytokines pro-inflammatoires) étaient augmentés au cours de la grossesse des mères dont les enfants devaient développer la maladie. L'activation immunitaire en réponse au stress cellulaire et à la stimulation immunitaire au début de la vie pourrait être détectée par un profil de transcription spécifique de

gènes liés aux fonctions immunitaires, ainsi qu'une étude de 14 paires de sujets schizophrènes appariés à des sujets contrôles l'a mis en évidence [5].

Modèles animaux d'activation immunitaire maternelle et autres modèles animaux

Les modèles animaux d'activation immunitaire maternelle (MIA) permettent d'étudier l'effet de l'activation immunitaire maternelle sur le développement de la schizophrénie [22]. Les modèles animaux les plus étudiés ont été réalisés à l'aide de l'injection de trois substances : l'acide polyinositique : polycytidylique (Poly I : C), un analogue synthétique d'ARN double brin, qui mime une infection virale ; le lipopolysaccharide, une endotoxine du mur bactérien ; l'infection avec le virus influenza humain. Les résultats observés ont montré une certaine cohérence avec le phénotype clinique, d'autant que les MIA correspondent à l'histoire de la maladie schizophrénique, avec une rareté de la maladie dans l'enfance, qui survient plutôt chez l'adolescent, en période post-pubertaire, et au début de l'âge adulte [5]. En outre, certaines des anomalies observées dans ces modèles, comme les troubles d'inhibition latente, étaient réversibles sous traitement neuroleptique, et un effet préventif sur la survenue des troubles du comportement et des anomalies cérébrales de ces traitements a également été observé. D'autres auteurs ont souligné dans ce contexte la capacité des neuroleptiques à moduler l'expression des gènes des cytokines [22]. Globalement, les études MIA mettent en évidence un effet sur l'environnement fœtal, avec augmentation des cytokines pro-inflammatoires des descendants exposés au LPS et Poly I : C *in utero* [22].

L'effet direct éventuel des infections a également été envisagé. Le virus de la grippe, même s'il ne passe pas la barrière placentaire, entraîne la formation d'anticorps de type IgG qui pourraient présenter des réactions croisées avec des antigènes du cerveau fœtal. Les modèles animaux d'infection par le virus humain présentent des anomalies histologiques de l'hippocampe et du cortex, avec des modifications d'expression protéiques (SNAP25, NO synthase), une diminution des aires corticales et de l'hippocampe, ainsi qu'une augmentation de la densité des cellules pyramidales. Sur le plan clinique, l'exposition *in utero* à la grippe entraîne des troubles du comportement et des anomalies neurophysiologiques chez le rongeur, certaines réversibles sous traitement neuroleptique [5].

Un modèle primate récent de macaque infecté par la grippe durant la deuxième partie de la gestation a mis en évidence des modifications structurales cérébrales, une diminution de substance grise intracérébrale, corticale, cingulaire supérieure et pariétale gauche [23], ainsi qu'une tendance à la diminution de la substance blanche cérébelleuse, et un élargissement ventriculaire corrélé au taux d'anticorps IgG antigrippe. Ces résultats correspondent à des anomalies radiologiques bien connues chez les patients schizophrènes. De plus, cette étude est intéressante à l'échelle humaine, car l'infection était réalisée à l'aide d'une souche dérivée de la souche humaine H3N2. Ensuite, les macaques présentent un placenta hémochorial, permettant la communication maternofœtale, comme chez l'humain. Enfin, le cerveau des singes est plus évolué que celui des rongeurs, ce qui rend le modèle plus facilement extrapolable. Cependant, la chronologie de l'exposition et de la survenue des symptômes ne correspond pas à la chronologie du développement de la schizophrénie dans cette étude.

En ce qui concerne la toxoplasmose, le processus est probablement plus complexe, puisque les anticorps IgM indiquant une infection récente n'ont pas été observés dans les études épidémiologiques ; l'hypothèse soulevée serait celle d'une réactivation de *toxoplasma gondii* chez une femme enceinte déjà exposée, avec une réponse inflammatoire, et la production d'anticorps IgG anti-toxoplasme capables de traverser la barrière placentaire, qui seraient tératogènes à un taux élevé [5].

Autres mécanismes

D'autres mécanismes non spécifiques pourraient également être à l'œuvre. En effet, la réponse fébrile, de même que la malnutrition, l'hypoxie fœtale ou néonatale possèdent des effets tératogènes propres, susceptible d'entraîner, outre des anomalies neurologiques spécifiques, des troubles des apprentissages et du comportement [5]. L'hyperthermie peut également être responsable de déshydratation et d'autres anomalies susceptibles d'interrompre le fonctionnement placentaire.

Les infections sont associées à la malnutrition (diminution des apports, mauvaise utilisation des nutriments, avec risque de carence martiale [*voir* section spécifique]), qui favorise à nouveau les infections, par la suppression de l'activation physiologique immune en altérant les réponses médiées par les lymphocytes T ainsi que la réponse anticorps. L'augmentation de la

susceptibilité aux infections qui en découle serait responsable de chorioamniotite et d'une sensibilisation du cerveau fœtal, entraînant une augmentation des dommages hypoxiques médiés par la réponse inflammatoire [5].

Facteurs nutritionnels

La saisonnalité des naissances des sujets schizophrènes a permis également d'évoquer des facteurs agissant de manière différente en fonction de l'ensoleillement, comme la vitamine D. En outre, certains troubles neuropsychiatriques liés à la privation de nourriture ou améliorés par la supplémentation durant la grossesse sont bien connus, comme les anomalies de fermeture du tube neural prévenues par les folates, ou le crétinisme par l'iode. Plusieurs types d'études ont été conduits afin de mieux comprendre ces phénomènes dans la schizophrénie.

Étude des famines

Les études des famines permettent d'évaluer l'impact sur le développement des enfants soumis à des conditions extrêmes sur le plan nutritionnel *in utero*. Ainsi, au cours de l'hiver 1944-1945, les populations situées à l'ouest de la Hollande ne disposaient que de moins de 500 kcal/jour pour se nourrir [5]. Parmi les descendants des femmes soumises à cette famine aux conséquences dramatiques, le risque était environ deux fois supérieur de développer une schizophrénie ou un trouble du spectre de la schizophrénie comparés aux enfants des mères qui s'étaient alimentées correctement. Une augmentation des anencéphalies et des *spina bifida* a également été observée dans cette même population, indiquant que la carence alimentaire en cours de gestation a un retentissement sur le développement neurologique. D'ailleurs, les patients schizophrènes dont le développement s'est déroulé pendant la période de famine présentent aujourd'hui des anomalies radiologiques plus importantes que les autres patients, avec en particulier une diminution de leur volume intracrânien et des anomalies de la substance blanche plus marquées [10].

L'étude de la famine chinoise de 1959-1961 sur deux populations différentes [26, 29] a également fourni des arguments en faveur d'un impact de la malnutrition, puisque dans les deux régions étudiées, le risque de schizophrénie est apparu augmenté dans la descendance des femmes soumises à la famine. Ces deux études sont complémentaires, car elles portent sur des populations différentes, tant sur le plan de l'ethnicité que des coutumes alimentaires et de l'expérience de la famine.

Certaines limites doivent être soulignées : tout d'abord, il existe au cours des famines des facteurs concomitants non nutritionnels, susceptibles d'avoir un effet délétère seuls ou associés (épidémies, stress sévères, ingestion de toxiques). Ensuite, ces études ne permettent pas de déterminer si le nombre de calories ingérées ou la carence relative d'un nutriment sont responsables de l'excès de risque ; enfin, même si les populations étudiées sont grandes, il n'est pas certain que ces résultats soient extrapolables à l'ensemble de la population de schizophrènes.

Une compréhension peut être apportée par l'étude des modèles animaux, avec en particulier les modèles animaux de privation protéique prénatale (PPD). Le régime de privation protéique pendant la gestation est responsable d'anomalies morphologiques et de l'architecture dendritique du cortex frontal, d'une diminution du filtrage sensoriel, d'une augmentation de sensibilité à l'administration directe et indirecte d'antagonistes des récepteurs dopaminergiques et NMDA. Dans la descendance des mères PPD, une diminution de la mémoire de travail a également été rapportée. L'intérêt de ces modèles est que certaines de ces anomalies ne sont pas présentes avant la fin de la puberté, ce qui correspond à la chronologie développementale de la schizophrénie [5].

Déficits en micronutriments

Folates et homocystéine

La concordance entre la fréquence des anomalies de fermeture du tube neural et les famines a conduit à l'exploration de la déficience en folates prénatale comme facteur environnemental de la schizophrénie. Le folate est un donneur de carbone, jouant un rôle dans la physiologie cellulaire, la structure génétique et les voies épigénétiques, incluant la synthèse nucléotidique, la réparation de l'ADN et la méthylation. L'homocystéine est un acide aminé appartenant au même cycle métabolique. Des taux bas de folates entraînent des taux élevés d'homocystéine, car le folate donne un groupe méthyl à l'homocystéine, permettant la conversion de la méthionine par la méthionine synthase [5], un des cofacteurs de cette voie étant la vitamine B12. L'homocystéine

sérique est donc un marqueur des réserves de folates dans l'organisme, et joue également le rôle d'antagoniste des récepteurs NMDA, qui ont été impliqués dans la physiopathologie de la schizophrénie, et pourraient selon certains auteurs représenter une voie finale commune dans la survenue du trouble [12].

La présence d'homocystéine à un taux élevé serait responsable d'une altération de la synapse fœtale, de troubles du développement de la plasticité et de la migration neuronale [5]. L'augmentation de l'homocystéine entraînerait une altération du placenta, compromettant l'oxygénation du fœtus, mais également des complications obstétricales, comme la pré-éclampsie, les avortements récurrents, la prématurité, le petit poids de naissance, anomalies associées de manière plus fréquente avec la schizophrénie [7].

L'exploration de ce phénomène en population a été réalisée, et dans la cohorte CHDS, les dosages d'homocystéine sérique au troisième trimestre de grossesse ont été associés de manière significative avec le risque de schizophrénie sans effet lors du premier trimestre, pourtant incriminé dans les famines en ce qui concerne le taux bas de folates [5].

Carence martiale

La carence en fer est un facteur de risque plausible de schizophrénie, car ce micronutriment joue un rôle dans la myélination par les oligodendrocytes et la neurotransmission dopaminergique. Les modèles animaux ont permis de préciser ce rôle, puisque les restrictions en fer durant la gestation et la lactation chez la souris ont conduit à des modifications de composition de la myéline, persistant malgré la réplétion post-natale [5]. Les modifications de composition ont également été retrouvées chez l'humain, puisque les études post-mortem ont montré chez les sujets schizophrènes un déficit en myéline et en oligodendrocytes, ainsi que plus récemment en transferrine et ferritine [5]. La carence martiale au cours de la grossesse entraînerait chez la souris une dysfonction dopaminergique, sachant qu'il s'agit d'une des anomalies physiopathologiques reconnues dans la schizophrénie, mais également, une anémie et une hypoxie fœtale, qui sont impliquées dans la physiopathologie du trouble. En outre, des taux bas de fer pourraient être le point de convergence d'autres facteurs de risque, comme les infections, le stress maternel, l'inflammation [5].

Dans les études en population générale, l'anémie par carence martiale a été étudiée, avec, dans la cohorte CHDS, une augmentation du risque de schizophrénie d'un facteur 4 en cas d'anémie maternelle avec hémoglobine inférieure ou égale à 10 g/dl, après ajustement pour l'ethnicité et le niveau d'éducation [11]. Ces résultats ont été répliqués dans une cohorte de naissance danoise dans laquelle le taux d'hémoglobine inférieur à 11 g/dl était associé de manière significative à un risque de schizophrénie [5].

Carence en vitamine D

La diminution de l'exposition au soleil diminue la production de vitamine D, qui pourrait ainsi expliquer l'excès de schizophrénie en période de faible ensoleillement. De plus, un risque augmenté a été décrit chez les sujets de peau plus foncée. Les modèles animaux de carence en vitamine D ont rapporté des anomalies cliniques et électrophysiologiques semblables à celles retrouvées chez le sujet malade [5].

Deux études épidémiologiques ont été conduites dans la schizophrénie : la première, dans la cohorte CPP [5], montre une tendance à la diminution de vitamine D chez les mères des sujets afro-américains, mais il s'agit d'une étude peu puissante ; la deuxième, réalisée sur les tests sanguins recueillis à la naissance sur papier buvard au Danemark, a exploré le risque de schizophrénie selon les quintiles de concentration de vitamine D. Les résultats font état d'une augmentation du risque de schizophrénie d'un facteur 2 en cas de concentration de vitamine D dans les trois quintiles les plus bas [5] avec une augmentation du risque dans les quintiles les plus élevés : il existerait donc une fenêtre optimale d'apport en vitamine D en ce qui concerne la prévention de la schizophrénie, qui doit être suffisante mais non excessive.

IMC élevé et autres facteurs de risque

Au contraire des facteurs carentiels nutritionnels, des résultats suggèrent l'existence d'autres facteurs de risques liés à l'alimentation. En particulier, dans la cohorte CHDS, il a été retrouvé qu'un indice de masse corporelle (IMC) élevé (supérieur à 30) avant la grossesse augmente de près de trois fois le risque ultérieur de schizophrénie chez l'enfant, indépendamment de l'âge maternel, du niveau éducationnel ou du tabagisme maternel durant la grossesse [5].

Dans le même sens, l'absence d'allaitement maternel a récemment été rapportée comme facteur de risque de schizophrénie [25], mais les études fournissent des résultats équivoques.

Facteurs immunologiques et incompatibilité rhésus

L'incompatibilité rhésus est définie par le fait qu'une femme rhésus négatif soit enceinte d'un fœtus rhésus positif, et peut entraîner une iso-immunisation de la mère à l'encontre des globules rouges fœtaux, qui se manifeste lors d'une grossesse ultérieure [21]. Cette réaction immune peut entraîner une hypoxie fœtale et néonatale létale, avec hyperbilirubinémie, deux affections qui ont été associées à la schizophrénie [7].

Un certain nombre d'études ont été conduites, avec différentes méthodologies, ainsi que plusieurs méta-analyses, suggérant que l'incompatibilité rhésus est un facteur de risque de schizophrénie ; le risque serait plus marqué chez les sujets de sexe masculin, augmenté d'un ratio de 2 à 3 [21]. Ces résultats pourraient avoir un impact en termes de prévention, car l'administration d'anti-Rh qui prévient la sensibilisation chez les femmes rhésus négatif et l'incompatibilité materno-fœtale devrait permettre de diminuer le risque de schizophrénie.

Facteurs obstétricaux : grossesse, accouchement

L'association entre complications obstétricales et schizophrénie, et l'excès d'anomalies obstétricales chez les sujets porteurs de la maladie, fait partie des résultats les plus répliqués, à la fois avec des études cas-témoins et des études de population [7]. La présence de complications obstétricales pourrait être un facteur de précocité de la maladie, avec une relation dose-effet, entraînant une présentation plus précoce auprès des services psychiatriques lors de l'augmentation du nombre de complications, indépendamment de l'origine sociale et de l'existence d'antécédents familiaux [13].

Les facteurs de risques incriminés sont les suivants : menace d'accouchement prématuré, rupture prématurée des membranes, hypoxie fœtale, prématurité, petit poids de naissance, travail prolongé, naissance instrumentale, nécessité de réanimation à la naissance, hypertension gravidique. Malgré des résultats nombreux et concordants [18], le rôle pathogénique des complications obstétricales est difficile à déterminer. Tout d'abord, la présence de ces anomalies pourrait faire partie d'une diathèse génétique de la schizophrénie, mais également agir en addition ou en interaction avec des gènes de prédisposition, voire être responsables de la pathologie de manière indépendante. En outre, il est difficile de déterminer si ces divers facteurs sont indépendants les uns des autres, du fait de biais dans les études : hétérogénéité importante entre les études cas-témoins et les cohortes ; quantification par le rappel maternel sujet à des biais de remémoration. De même, si un petit poids de naissance (inférieur à 2,3 kg) est bien associé à la schizophrénie, ce trait peut résulter soit d'une prématurité, soit d'une mauvaise croissance fœtale, qui peut elle-même résulter d'autres facteurs, qu'ils soient génétiques ou environnementaux (infections materno-fœtales) [7]. L'étude de 270 patients schizophrènes dont l'histoire obstétricale était détaillée, indique que la prématurité, mais pas le petit poids à la naissance, est associée avec un retrait social prémorbide et un début précoce de la maladie ; en revanche, la mauvaise croissance fœtale, mais pas la prématurité, est associée à un bas niveau éducationnel à l'âge adulte. Ces résultats suggèrent donc que les anomalies observées sont associées à des conséquences psychopathologiques différentes chez les individus qui développent une schizophrénie [24].

Dans le même sens encore, plusieurs auteurs ont avancé l'hypothèse que les complications de la délivrance retrouvées dans l'histoire des patients schizophrènes pourraient être la conséquence d'anomalies fœtales préexistantes. Plusieurs études ont été menées, et au total, il semble que les complications de la délivrance constituent un facteur de risque indépendant des complications survenant au cours de la période fœtale et peuvent donc se cumuler au reste [16].

La compréhension des mécanismes responsables de ces observations a également été l'objet de certaines études, mais l'hétérogénéité des complications obstétricales rend l'interprétation des mécanismes pathogènes sous-jacents difficile. Un des mécanismes fréquemment invoqué est l'hypoxie fœtale ou périnatale, car des associations sont connues entre certaines de ces complications obstétricales et la survenue d'une hypoxie durant la grossesse. Cette hypoxie pourrait être le mécanisme commun permettant d'expliquer les effets des complications obstétricales, agissant comme cause ou comme conséquence. D'autres mécanismes qui ont été envisagés sont des traumatismes mécaniques durant l'accouchement, conséquences des complications obstétricales, ou résultant de leur traitement, et des facteurs de risque qui prédisposent ou résultent de la prématurité [7].

Un certain nombre de modèles animaux ont testé les effets d'agressions causées ou en lien avec les complications obstétricales rapportées dans les études épidémiologiques de la schizophrénie [17]. Par exemple, les effets de la césarienne ont été étudiés chez les cochons d'Inde, avec une augmentation de la sensibilité aux amphétamines et des déficits sensorimoteurs observés dans la descendance [5]. D'autres résultats issus de ces modèles incluent une augmentation de la réponse aux agents stimulant la libération de dopamine dans le noyau accumbens, et une diminution de la libération préfrontale de dopamine liée au stress. Dans un autre modèle, impliquant une restriction de la circulation sanguine utéroplacentaire, des anomalies anatomiques et neurophysiologiques répliquées au cours de la schizophrénie ont été décrites [5].

Agents chimiques et physiques

Plomb et métaux lourds

Le plomb est connu depuis longtemps pour ses effets neurotoxiques, puisque l'exposition durant l'enfance est associée à des déficits neurocognitifs et comportementaux. Dans l'étude CHDS, l'analyse des prélèvements du second trimestre chez des mères ayant donné naissance à des sujets schizophrènes en comparaison à des contrôles a montré une augmentation des marqueurs d'exposition au plomb. Un effet similaire a été observé lors de l'étude de la cohorte 1959-1966 en Californie, avec analyse des échantillons sériques archivés, et identification ultérieure des cas de pathologie du spectre de la schizophrénie appariés à des sujets contrôles [20]. Ces résultats suggèrent que le trouble neurodéveloppemental résultant de l'exposition au plomb pourrait augmenter le risque de schizophrénie, même après ajustement pour un certain nombre de facteurs confondants, dont le statut socio-économique. Les résultats, cependant, ne tiennent pas compte des effets potentiels d'une exposition continue au plomb au cours de l'enfance, alors qu'elle devrait être corrélée à l'exposition prénatale.

Le plomb pourrait modifier le risque de schizophrénie par plusieurs mécanismes. Tout d'abord, des interactions directes pourraient comporter des effets sur la croissance et la différenciation du système nerveux central, par l'altération des molécules d'adhésion neurale et de la fonction synaptique, incluant l'expression des récepteurs NMDA [5]. Des mécanismes indirects ont également été proposés, incluant des lésions rénales, des effets sur la sécrétion des plexus choroïdes, des interactions avec l'absorption de micronutriments.

Radiations ionisantes

L'exposition aux radiations ionisantes constitue un autre facteur de risque potentiel, qui a pu être étudié par le biais de l'analyse de l'impact de la catastrophe de Tchernobyl. Ainsi qu'une revue récente a pu le souligner [2], les résultats concernant l'impact psychologique et cognitif chez les enfants exposés ou *in utero* sont hétérogènes. Actuellement, la cohorte exposée est âgée de 25 ans, et le suivi longitudinal perdure pour l'évaluation de l'émergence des pathologies schizophréniques. En revanche, il a été mis en évidence chez les sujets exposés lors des interventions de nettoyage de la zone une augmentation significative du risque de schizophrénie, de 2,4 pour la période 1986-1997 et 3,4 pour la période 1990-1997, ce qui est un indicateur d'un effet direct des irradiations comme facteur de risque environnemental.

Autres traumatismes physiques

Un certain nombre d'auteurs ont également recherché l'effet d'autres types de traumatismes sur le développement ultérieur d'une schizophrénie. Ainsi, l'effet éventuel d'un traumatisme crânien a été débattu, mais les résultats demeurent hétérogènes, et le risque, s'il existe, semblerait ne s'exprimer que chez des sujets au phénotype considéré comme déjà vulnérable [9].

Âge paternel avancé

L'âge paternel avancé lors de la naissance est un des facteurs de risque identifiés de longue date, et les mieux répliqués [5]. Alors que les premières études pouvaient présenter des biais, rendant les résultats discutables, l'utilisation des études de cohorte et de critères plus standardisés pour définir la maladie schizophrénique ont permis de montrer que les résultats persistaient même après ajustement pour l'histoire familiale, l'âge de la mère, le niveau éducatif parental, la classe sociale, le rang de naissance, le poids de naissance et les complications périnatales [5]. Les études cliniques chez l'homme ainsi que les études animales suggèrent que l'âge paternel avancé pourrait avoir un impact sur le

fonctionnement neurocognitif et le comportement social, venant confirmer la pertinence clinique de ces observations [5].

Les mécanismes susceptibles d'être à l'origine de ce phénomène pourraient comprendre des mutations de novo, qui n'ont cependant pas été retrouvées en excès chez les patients schizophrènes issus d'une paternité tardive. Des régulations épigénétiques aberrantes pourraient également être à l'œuvre, et des études sont en cours afin de confirmer cette hypothèse [5].

Stress maternel et stress en période infantile

Un certain nombre d'études suggèrent que le stress maternel durant la grossesse pourrait être associé à un risque accru de développer une schizophrénie [14]. Par exemple, les effets du caractère non désiré de la grossesse ont été recherchés, en particulier dans une cohorte de naissance incluant 11 000 sujets, qui a montré une augmentation du risque de schizophrénie chez les enfants non désirés, persistant après ajustement pour certains facteurs confondants, dont des variables sociodémographiques, gestationnelles et périnatales ; cependant, ces résultats n'ont pas été répliqués, et il semble que d'autres facteurs psychologiques puissent s'associer au caractère non désiré de la grossesse [14]. Pour étudier les effets du stress à l'aide de paramètres plus objectifs, des explorations ont recherché l'effet de catastrophes ou de la guerre durant la grossesse. Ainsi, l'invasion et l'effondrement brutal de la Hollande, lors de l'offensive allemande de 1940, a réalisé les conditions d'un stress aigu généralisé à toute une population, avec pour effet à long terme un risque accru de schizophrénie chez les individus exposés *in utero*. En revanche, la guerre des six jours, tout aussi rapide, ne semble pas avoir eu le même effet sur les enfants israéliens en cour de développement au moment des évènements [14].

Sur le plan des *catastrophes naturelles*, les enfants des femmes exposées à la tempête de glace au Québec en 1998 ont été plus fréquemment prématurés, et ont présenté plus de complications obstétricales. Lorsque l'exposition au stress se situait entre la 14e et la 22e semaine de grossesse, en cas de taux élevé de stress subjectif, les enfants présentaient plus d'anomalies dermatoglyphiques (marqueur d'anomalies développementales) tandis que celles ayant présenté un niveau de stress objectif modéré à élevé avaient des enfants avec un niveau cognitif plus faible, également facteur de risque de schizophrénie [14].

Le *décès prénatal du père* a également été étudié comme forme de stress, avec un effet significativement plus élevé en comparaison aux décès paternels survenant durant la première année de vie, ce qui laisserait penser qu'il existe une période de vulnérabilité anténatale [14]. Cependant, comme le fait que la grossesse n'ait pas été désirée, les effets délétères du stress occasionné ne concernent pas uniquement la période fœtale et s'étendent à la période infantile. En ce qui concerne la perte d'un autre membre de la famille, il a été observé dans deux études que les enfants des mères ayant connu un décès ou la maladie grave d'un proche membre de leur famille durant la grossesse présentaient un risque accru de développer une schizophrénie [5] mais la période d'exposition différait entre les deux études, ce qui les rend peu comparables.

Une étude de cohorte a mis en évidence qu'une *séparation de la mère et de l'enfant au cours de sa première année de vie* n'augmente pas le risque ultérieur de schizophrénie ou d'affection du spectre de la schizophrénie. En revanche, la perte d'un parent chez l'enfant, particulièrement avant l'âge de 9 ans, qu'il s'agisse d'une séparation ou d'un décès, semble constituer un facteur de risque psychopathologique quoique non spécifique, puisqu'il est également associé à la survenue de trouble bipolaire ou de dépression [1]. Un certain nombre d'études ont également recherché l'effet des *maltraitances infantiles* sur le risque de schizophrénie [14]. Certains des résultats sont en faveur d'une augmentation du risque en cas d'abus antérieur à l'âge de 16 ans, et dans l'étude épidémiologique NCS (*National comorbidity survey*), l'existence d'abus physiques dans l'enfance était le seul facteur prédictif de psychose dans l'échantillon étudié après contrôle pour la dépression ; cependant, les résultats nécessitent d'être répliqués.

Au total, ces diverses situations cliniques sont à l'origine d'un stress, maternel (aigu ou chronique) ou infantile, avec un effet d'autant plus marqué que survenant de manière plus précoce. Le mécanisme par lequel ces situations de stress constituent un risque de développer la schizophrénie a été l'objet d'un certain nombre d'hypothèses [27]. Ces événements précoces pourraient, de manière isolée ou en association, entraîner une altération du développement neurobiologique et la formation de réseaux neuronaux aberrants, qui augmentent la vulnérabilité à la maladie psychotique. L'action des processus maturationnels sur ces réseaux

aberrants faciliterait l'émergence de symptômes psychotiques à la puberté. Pour confirmer ces études, l'examen d'orphelins adoptés a montré une diminution du métabolisme du glucose, des troubles cognitifs *a minima*, une impulsivité, des troubles attentionnels et des déficits sociaux qui pourraient résulter du stress lié aux privations subies durant l'enfance [14].

Facteurs environnementaux populationnels

Les observations épidémiologiques s'accordent pour décrire l'association d'un certain nombre de variables sociodémographiques à la schizophrénie. Ces facteurs observables à l'échelle des populations pourraient se traduire à l'échelle individuelle par l'intermédiaire de variables biologiques sous-jacentes.

Niveau socio-économique, emploi et environnement familial

La schizophrénie est statistiquement associée à un bas niveau socio-économique, même après contrôle de facteurs potentiellement confondants comme l'âge, le sexe, le dénuement total et l'origine ethnique. Dans une étude longitudinale, il a ainsi pu être mis en évidence que le niveau d'éducation parental bas, l'absence d'emploi du père, le lieu d'habitation plus défavorisé étaient des facteurs de risque de la maladie [28]. Ces résultats ont été répliqués à de nombreuses reprises [5].

Lieu de naissance et urbanicité

De nombreuses études ont rapporté une augmentation du risque de schizophrénie dans les zones urbaines [5]. Les études de cohorte conduites afin de confirmer ces données ont montré de manière uniforme que le fait de grandir dans un environnement urbain entraînait un risque plus élevé de développer ultérieurement une schizophrénie. Un tiers des études rapportaient en outre un « effet dose » de la « concentration urbaine » comme dans une large population suédoise où il était retrouvé une augmentation par 2 du risque chez les individus nés à la capitale en comparaison avec les zones rurales.

La *densité urbaine* aurait un effet essentiellement au cours de la période périnatale ou dans l'enfance, puisqu'il n'y aurait pas de relation entre le lieu de résidence lors du début de la maladie et le risque de schizophrénie après ajustement pour le lieu de naissance [5].

Ces résultats ont été précisés par plusieurs études, dont les conclusions sont les suivantes : tout d'abord, en prenant en compte les déménagements entre différentes périodes (naissance, enfance et l'adolescence), il apparaît que plus le nombre d'années vécues dans un environnement urbain dense est élevé, plus le risque de développer une schizophrénie est grand ; de plus, le risque serait lié au fait de grandir dans un environnement urbain, et non d'y naître. Lors de l'étude du lieu de naissance du frère ou de la sœur aîné le plus proche en âge, le risque de schizophrénie apparaît également élevé en cas de forte urbanicité, ce qui suggère un effet familial plus qu'individuel. Enfin, le risque attribuable à la population de développer une schizophrénie assigné au lieu de naissance urbain serait d'environ 30 % [5].

L'*effet du contexte social*, en particulier ethnique, a été évoqué comme pouvant expliquer ce risque. Plusieurs études ont été conduites dans des populations différentes. Ainsi, à Londres, sur une période de 10 ans, a pu être mise en évidence une relation « dose-réponse » avec une augmentation de l'incidence de la schizophrénie chez les minorités ethniques, alors qu'il existait un déclin de la proportion de minorités dans le voisinage. À la Hage (Pays-Bas), une étude prospective a rapporté une augmentation de l'incidence des troubles psychotiques chez les migrants vivant dans un voisinage où leur groupe ethnique représente une petite proportion de la population (densité ethnique faible), en comparaison avec une population de densité ethnique forte. Une des interprétations possibles est que vivre dans un voisinage avec d'autres sujets de la même ethnie peut lever l'effet de la discrimination sur la survenue du trouble [5], alors qu'il serait possible que la discrimination puisse concourir au risque de schizophrénie.

Plusieurs explications pourraient être avancées concernant l'*effet observé de l'urbanicité*. Ils peuvent relever de facteurs internes aux individus (facteurs de composition) ou aux lieux dans lesquels ils vivent (effets contextuels). Les caractéristiques des individus les plus fréquentes en milieu urbain et qui sont connues pour leur association au risque de psychose incluent l'appartenance à une minorité ethnique, le statut de migrant, l'histoire familiale de psychose, la consommation de

cannabis, ainsi que les marqueurs de déficit socio-économique, comme le fait de grandir dans une famille monoparentale. Cependant, l'effet de la densité urbaine a persisté dans les études qui tenaient compte de ces différents paramètres [30]. D'autres facteurs individuels peuvent être potentiellement impliqués, puisque certains facteurs déjà reconnus pourraient être retrouvés de manière préférentielle dans un environnement urbain : carence en vitamine D, propagation des agents microbiens, toxines (essence avec plomb), régime alimentaire, facteurs socio-économiques [5].

Ensuite, des *facteurs spécifiques au milieu urbain* pourraient expliquer les observations. Ainsi, le capital social défectueux et la fragmentation sociale pourraient être des facteurs potentiels de risque [30]. Le capital social concerne des caractéristiques de la communauté comme le potentiel de connectivité et le soutien positif, qui facilitent les bénéfices réciproques des sujets. Le capital social pourrait ainsi présenter un effet positif sur l'incidence de la psychose. La fragmentation sociale est quant à elle réputée associée à la vie urbaine, surtout en centre-ville, zone de concentration urbaine associée à une augmentation du risque de schizophrénie. Ceci sous-entend une désorganisation et une instabilité communautaires caractérisées par l'isolement social et une mauvaise communication parmi les habitants [5].

Les observations de l'excès de schizophrénie en milieu urbain pourraient relever d'un effet de la place plutôt que de l'espace. Certaines voies sociales pourraient concentrer certaines conditions (sociales, économiques, biologiques) dans un environnement donné, augmentant l'exposition des sujets. L'étude de ces voies sociales pourrait permettre de mieux comprendre les processus d'exposition aux facteurs de risques, en particulier en milieu urbain [5].

Migration

Un certain nombre d'études a été consacré à l'incidence de la schizophrénie dans les populations migrantes, chez qui une augmentation du risque a été mise en évidence dans diverses zones géographiques et pour diverses origines ethniques [8]. Ainsi, le risque de développer une schizophrénie serait de 2,9 en comparaison avec les populations indigènes, avec un effet plus marqué pour les migrants issus de pays en développement (risque relatif 3,3) ou de pays dont la population majoritaire est de couleur noire (risque relatif 4,8). Les études de la population afro-caribéenne en Angleterre ont rapporté un risque de 5 dans cette population, d'une manière comparable à la population issue d'Afrique noire, tandis que l'incidence était moins élevée dans les populations d'origine asiatique, dans lesquelles l'augmentation du risque serait plutôt d'un facteur 2. L'observation de groupes de migrants dans la même zone géographique et au cours des mêmes périodes, qui seraient soumis au même type de discrimination, pourrait permettre de mieux comprendre les mécanismes à l'œuvre. La comparaison avec les variations d'incidence de la schizophrénie dans les populations d'origine suggère que ces variations seraient bien liées à un effet migrant et non pas à une caractéristique de la population [8].

Les explications de l'effet migrant ont été en partie expliquées par un effet de l'adversité sociale. Or, les migrants ont plus facilement tendance à s'installer dans des zones urbaines denses, et sont soumis à des difficultés socio-économiques plus importantes que leurs voisins. Il a été également rapporté que les taux de schizophrénie étaient plus importants chez les sujets afro-caribéens vivant dans un environnement urbain dans lequel ils ne représentaient qu'une petite partie de la population, sous-entendant l'effet potentiellement négatif de l'exclusion sociale, de la discrimination, de l'isolement [8].

Ces résultats ne sont pas spécifiques, puisqu'une augmentation d'incidence des psychoses affectives en particulier maniaques a également été rapportée, bien que dans une moindre mesure.

Conclusion

Au total, les études suggèrent qu'un grand nombre de facteurs de risque peuvent être mis en évidence dans la schizophrénie. À eux seuls, ils ne semblent pas agir de manière suffisamment puissante pour déclencher le trouble, et il est probable que plusieurs facteurs puissent s'associer. C'est le cas par exemple des facteurs liés à l'urbanicité, dont on voit bien toutes les intrications potentielles. Cette hétérogénéité des risques peut être mise en parallèle avec l'hétérogénéité clinique bien connue dans la schizophrénie, mais des études épidémiologiques plus ciblées sont nécessaires afin de pouvoir isoler un phénotype clinique à un type de risque. Il faut souligner que des facteurs protecteurs

sont également probablement à l'œuvre, agissant en regard des facteurs de risque précités, et qui modèrent leurs effets. Cependant, la diversité des risques n'est pas synonyme de diversité d'action, et il est probable qu'il existe des voies communes biologiques qui concourent à l'établissement d'un phénotype vulnérable, en association avec les facteurs génétiques, et malgré les facteurs protecteurs éventuels. L'identification de ces voies finales communes est un enjeu actuel dans l'optique de développer des stratégies de prévention.

Références

1. Agid O, Shapira B, Zislin J et al. Environment and vulnerability to major psychiatric illness : a case control study of early parental loss in major depression, bipolar disorder and schizophrenia. Mol Psychiatry, 1999, *4* : 163-172.
2. Bromet EJ, Havenaar JM, Guey LT. A 25 Year Retrospective Review of the Psychological Consequences of the Chernobyl Accident. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2011, sous presse.
3. Brown AS, Cohen P, Greenwald S, Susser E. Nonaffective psychosis after prenatal exposure to rubella. Am J Psychiatry, 2000, *157 :* 438-443.
4. Brown AS, Begg MD, Gravenstein S et al. Serologic evidence for prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry, 2004, *61 :* 774-780.
5. Brown AS. The environment and susceptibility to schizophrenia. Prog Neurobiol, 2011, *93* : 23-58.
6. Brown AS, Derkits EJ. Prenatal infection and schizophrenia : a review of epidemiologic and translational studies. Am J Psychiatry, 2010, *167 :* 261-280.
7. Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia : historical and meta-analytic review. Am J Psychiatry, 2002, *159 :* 1080-1092.
8. Fearon P, Morgan C. Environmental factors in schizophrenia : the role of migrant studies. Schizophr Bull, 2006, *32* : 405-408.
9. Harrison G, Whitley E, Rasmussen F et al. Risk of schizophrenia and other non-affective psychosis among individuals exposed to head injury : case control study. Schizophr Res, 2006, *88* : 119-126.
10. Hulshoff Pol HE, Hoek HW, Susser E et al. Prenatal exposure to famine and brain morphology in schizophrenia. Am J Psychiatry, 2000, *157* : 1170-1172.
11. Insel B, Schaefer C, McKeague I, Susser E, Brown A. Maternal iron deficiency and the risk of schizophrenia in offspring. Arch Gen Psychiatry, 2008, *65 :* 1136-1144.
12. Kantrowitz JT, Javitt DC. N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor dysfunction or dysregulation : the final common pathway on the road to schizophrenia ? Brain Res Bull, 2010, *83* : 108-121.
13. Kelly BD, Feeney L, O'Callaghan E et al. Obstetric adversity and age at first presentation with schizophrenia : evidence of a dose-response relationship. Am J Psychiatry, 2004, *161* : 920-922.
14. Lim C, Chong SA, Keefe RS. Psychosocial factors in the neurobiology of schizophrenia : a selective review. Ann Acad Med Singapore, 2009, *38* : 402-406.
15. Machon RA, Huttunen MO, Mednick SA et al. Adult schizotypal personality characteristics and prenatal influenza in a Finnish birth cohort. Schizophr Res, 2002, *54* : 7-16.
16. McNeil TF, Cantor-Graae E. Does preexisting abnormality cause labor-delivery complications in fetuses who will develop schizophrenia ? Schizophr Bull, 1999, *25* : 425-435.
17. Meyer U, Feldon J. Epidemiology-driven neurodevelopmental animal models of schizophrenia ; Prog Neurobiol, 2010, *90 :* 285-326.
18. Mittal VA, Ellman LM, Cannon TD. Gene-environment interaction and covariation in schizophrenia : the role of obstetric complications. Schizophr Bull, 2008, *34* : 1083-1094.
19. Mortensen PB, Norgaard-Pedersen B, Waltoft BL et al. Toxoplasma gondii as a risk factor for early-onset schizophrenia : analysis of filter paper blood samples obtained at birth. Biol. Psychiatry, 2007, *61 :* 688-693.
20. Opler MG, Brown AS, Graziano J et al. Prenatal lead exposure, delta-aminolevulinic acid, and schizophrenia. Environ Health Perspect, 2004, *112* : 548-552.
21. Palmer CG, Mallery E, Turunen JA et al. Effect of Rhesus D incompatibility on schizophrenia depends on offspring sex. Schizophr Res, 2008, *104* : 135-145.
22. Patterson PH. Immune involvement in schizophrenia and autism : etiology, pathology and animal models. Behav Brain Res, 2009, *204* : 313-321.
23. Short SJ, Lubach GR, Karasin AI et al. Maternal influenza infection during pregnancy impacts postnatal brain development in the rhesus monkey. Biol Psychiatry, 2010, *67* : 965-973.
24. Smith GN, Flynn SW, McCarthy N et al. Low birthweight in schizophrenia : prematurity or poor fetal growth ? Schizophr Res, 2001, *47* : 177-184.
25. Sørensen HJ, Mortensen EL, Reinisch JM, Mednick SA. Breastfeeding and risk of schizophrenia in the Copenhagen Perinatal Cohort. Acta Psychiatr Scand, 2005, *112* : 26-29.
26. St Clair D, Xu DM, Wang P et al. Rates of adult schizophrenia following prenatal exposure to the Chinese famine of 1959–1961. JAMA, 2005, *294 :* 557-562.
27. van Winkel R, Stefanis NC, Myin-Germeys I. Psychosocial stress and psychosis. A review of the neurobiological mechanisms and the evidence for gene-stress interaction. Schizophr Bull, 2008, *34* : 1095-1105.
28. Werner S, Malaspina D, Rabinowitz J. Socioeconomic status at birth is associated with risk of schizophrenia : population-based multilevel study. Schizophr Bull, 2007, *33* : 1373-1378.
29. Xu MQ, Sun WS, Liu BX et al. Prenatal malnutrition and adult schizophrenia : further evidence from the 1959-1961 Chinese famine. Schizophr Bull, 2009, *35 :* 568-576.
30. Zammit S, Lewis G, Rasbash J et al. Individuals, schools, and neighborhood : a multilevel longitudinal study of variation in incidence of psychotic disorders. Arch Gen Psychiatry, 2010, *67* : 914-922.

22

Interactions gène × environnement dans la schizophrénie

C. Dubertret, M. de Pradier, P. Gorwood

Dans les pathologies psychiatriques, les concepts de « susceptibilité génétique », puis d'« interaction gène × environnement » ont été suggérés à partir des études d'épidémiologie génétique (via les premières études d'agrégation familiale). Les études de jumeaux ont plus spécifiquement montré que la plupart des maladies psychiatriques sont multifactorielles, se développant sur une vulnérabilité génétique plus ou moins importante, vraisemblablement en interaction avec des facteurs environnementaux. Alors que de nombreux facteurs environnementaux plus ou moins spécifiques ont été repérés par des études longitudinales, les interactions entre ces facteurs (génétiques et environnementaux) constituent un axe de recherche en plein essor, et font l'objet de nombreuses publications ces dernières années. L'analyse conjointe de polymorphismes génétiques et de certains facteurs environnementaux apparaît non comme une manière de compliquer les choses (en ajoutant à deux paramètres connus leur interaction potentielle), mais au contraire de rendre plus aisée la mise en évidence de facteurs réellement impliqués mais qui ne pouvaient pas être détectés sans prendre en considération d'autres facteurs avec lesquels ils interagissent.

Introduction du concept de vulnérabilité dans la schizophrénie

L'étiologie de la schizophrénie n'est pas clairement élucidée, et son origine semble multifactorielle.

L'*héritabilité* de la schizophrénie a été récemment évaluée à 83 % par une étude prospective de jumeaux utilisant les critères DSM-IV, les 17 % de la variance résiduelle étant expliqués par l'environnement spécifique (à chaque individu) [11]. L'héritabilité correspond à la proportion de la variance phénotypique qui est attribuée aux facteurs génétiques seuls, et à leur interaction avec des facteurs environnementaux. Elle s'estime à partir du taux de concordance chez les jumeaux monozygotes et dizygotes. Les études épidémiologiques familiales, d'adoption et de jumeaux ont ainsi montré que la schizophrénie, comme la plupart des maladies psychiatriques, sont des pathologies multifactorielles se développant sur un terrain de prédisposition génétique plus ou moins important, en interaction avec des facteurs liés à l'environnement qui interviennent précocement durant l'enfance ou plus tardivement durant l'adolescence. Ces facteurs de vulnérabilité ne sont chacun ni nécessaires ni suffisants, mais augmentent le risque de survenue du trouble. Devant une héritabilité élevée (autour de 80 %), beaucoup d'études ont cherché à mettre en évidence les gènes impliqués, probablement nombreux dans la schizophrénie, sans résultats probants. À côté de nombreux gènes candidats de vulnérabilité à effet mineur (avec un risque relatif compris entre 1,3-2), l'implication probable de mutations privées rares, de CNV (*copie number variation*), de facteurs épigénétiques ou de régulation post-transcriptionnelle (via les mi-ARN) complique encore les choses.

Quelques *facteurs environnementaux* spécifiques ont été associés au risque de développer un trouble schizophrénique. Ils ont été mis en évidence par des études longitudinales de cohortes, sont d'origine biologique

ou psychosociaux, pouvant survenir précocement, et toujours en amont du début de la maladie, tels les facteurs pré- et périnataux. Les facteurs de vulnérabilité génétique ou environnementaux identifiés à ce jour sont souvent largement partagés dans la population générale et une faible proportion de sujets vulnérables rencontrant le facteur environnemental va développer un trouble schizophrénique. Leur valeur prédictive reste donc limitée. C'est probablement davantage l'interaction de ces facteurs de risque environnementaux avec des facteurs de vulnérabilité génétique qui va aboutir au développement de la maladie. À ce jour, les facteurs impliqués dans la schizophrénie ont un intérêt limité à la compréhension étiologique du trouble. Ces connaissances peuvent néanmoins aboutir à des recommandations pour diminuer l'exposition de la population dans son ensemble à des facteurs de vulnérabilité environnementaux, sans que nous puissions développer du conseil génétique ou des mesures de prévention vue les difficultés à mettre en évidence le poids de ces interactions. Avant de présenter les études gène × environnement dans le domaine de la schizophrénie, nous allons préciser la notion d'*interaction* entre plusieurs facteurs de risque en épidémiologie, notion où l'exposition à un facteur de risque modifie l'effet de l'exposition à un second en l'amplifiant ou en le diminuant.

Description des études d'interactions gène × environnement

Modèle qualitatifs et quantitatifs d'interaction

Les études portant sur l'interaction gène × environnement cherchent à décrire comment les facteurs génétiques et environnementaux modulent conjointement le risque de développer une pathologie donnée. Elles nécessitent de connaître les informations sur chacun de ces deux facteurs. La prédisposition génétique peut être indirectement estimée par l'histoire familiale, se focaliser sur un phénotype particulier, ou être analysée plus directement à partir de l'ADN. Les facteurs environnementaux sont mesurés par les études épidémiologiques à partir d'informations rapportées par le sujet, à l'aide d'autoquestionnaires ou d'entretiens structurés.

Différents modèles rendent compte des nombreuses modalités d'interactions existantes, prenant en considération la manière dont les facteurs environnementaux modifient l'expression de la vulnérabilité génétique, l'intensité de l'exposition à ces facteurs environnementaux ou le mode de transmission supposé des facteurs génétiques.

Modèle qualitatif

Dans le plus simple des cas, on s'intéresse à l'effet indépendant de deux facteurs de risque séparés de façon dichotomique (génétiques et environnementaux), que l'on considère (qualitativement) « présents » versus « absents » chez les sujets malades et des sujets sains (contrôles). Quatre combinaisons entre génotype et exposition environnementale sont donc possibles, chacun des deux facteurs pouvant ou non avoir un effet propre, indépendant de l'effet conjoint lié à l'interaction. Les possibilités d'interaction peuvent être plus nombreuses s'il existe plusieurs catégories d'exposition au facteur environnemental ou plusieurs catégories génétiques (plusieurs génotypes par exemple).

Modèles quantitatifs

À côté des modèles qualitatifs d'interaction, une approche statistique permet d'évaluer (quantitativement) l'intensité de l'effet conjoint des facteurs génétiques et environnementaux. La mesure d'une association (Tableau 22-I) entre un facteur de risque (A) et la maladie est donnée soit par le risque relatif (RR), soit par l'excès de risque (D = RA – R0), soit enfin par l'*odds ratio* (OR), considéré comme une estimation du risque relatif si l'on se trouve dans un contexte d'étude cas-témoins.

Dans le plus simple des cas, le modèle multiplicatif de l'interaction évalue l'influence de deux variables dichotomiques (génétique et environnementale) sur le risque d'être dans le groupe des sujets malades. On s'intéresse aux interactions possibles entre ces deux facteurs

TABLEAU 22-I. – Représentation des *odds ratio* dans les études de recherche d'interaction gène × environnement.

Facteur génétique	*Facteur environnemental*	
	Absent	*Présent*
Génotype sauvage	OR = 1 (par définition)	OR (E)
Génotype à risque	OR (G)	OR (G × E)

E : environnement ; G : gène ; OR : *odds ratio*.

de risque en s'interrogeant sur l'adéquation des données à un modèle multiplicatif. Le tableau 22-I présente les différents risques évaluant l'impact de chaque variable sur le risque de maladie pour chaque groupe de sujets exposés soit à aucun facteur de risque (groupe de référence), soit au facteur environnemental uniquement, soit au facteur génétique uniquement (le génotype le plus fréquent est dit « sauvage »), soit enfin aux deux facteurs de risque.

S'il n'existe pas d'interaction, on s'attend à observer un *odds ratio* pour le groupe des sujets exposés aux deux facteurs égal à l'effet exclusif du facteur le plus important [OR (G × E) = OR (E) ou OR (G × E) = OR (G)]. En revanche, si le risque associé à un des deux facteurs est modifié par la présence du second facteur, on est dans une situation dite d'interaction. L'*odds ratio* observé chez les sujets exposés aux deux facteurs de risque est alors significativement plus grand (supermultiplicatif pour la vulnérabilité) ou plus petit (submultiplicatif pour la protection) que le produit OR (E) × OR (G) [39].

La figure 22-1 illustre les différences entre les effets additifs (sans interaction) et multiplicatifs (avec interaction) entre deux facteurs de risque génétique et environnemental.

Méthodes d'étude des interactions gène × environnement

Tester un grand nombre d'interactions gène × environnement, pour plusieurs gènes et de multiples facteurs de risque environnementaux, augmente le risque de faux positifs (association expliquée par le nombre important de tests réalisés). Les recherches dans ce domaine sont préférentiellement guidées par le choix de variants génétiques fonctionnels qui altèrent la fonction de protéines et par le choix précis et spécifique du phénotype étudié, ainsi que du gène testé, du facteur environnemental potentiellement impliqué, et enfin du type d'étude mise en œuvre.

Choix du facteur environnemental

Quelques facteurs environnementaux spécifiques ont été significativement associés à la schizophrénie [57, 8]. Ils sont d'ordre psychosocial, viral, toxique ou périnatal.

Le facteur environnemental potentiellement impliqué doit avoir une *pertinence biologique*, en rapport avec la pathologie étudiée. L'impact biologique des facteurs environnementaux peut néanmoins être difficile à démontrer dans le cadre des pathologies psychiatriques. Un rôle causal ou une association significative entre le facteur de risque environnemental et la maladie peut alors orienter ce choix. Dans la schizophrénie, il a été suggéré par exemple un effet synergique des facteurs environnementaux et des facteurs génétiques sur la sensibilisation du système dopaminergique au niveau mésolimbique [38, 19]. Cette hypothèse de sensibilisation dopaminergique repose d'abord sur l'observation d'une augmentation de la libération mésolimbique de dopamine après une prise d'agonistes dopaminergiques chez le sujet sain [5]. Le risque de schizophrénie est d'autre part associé à une altération du système

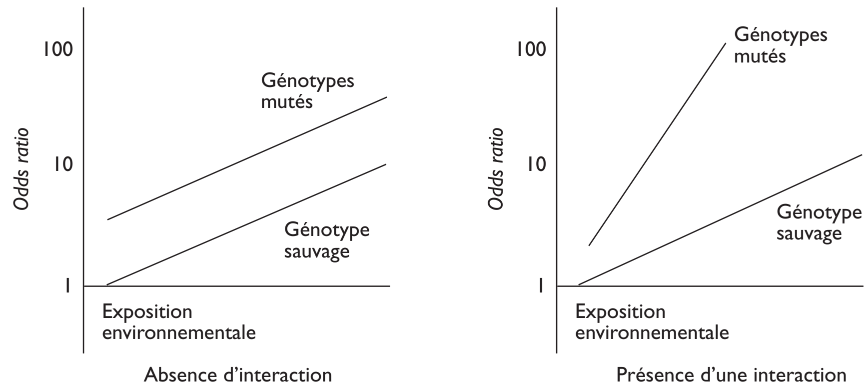


FIGURE 22-1. – Illustration des deux types d'interaction entre facteurs génétiques (ici binaires, avec ou sans le génotype muté) et environnementaux (ici quantitatif continu, intensité de l'exposition) pour expliquer le niveau de risque pour la maladie.

dopaminergique, caractérisée par une augmentation de la disponibilité des récepteurs dopaminergiques au niveau synaptique [34], de la synthèse de dopamine au niveau striatal [40, 27], et enfin par une augmentation de la dopamine en réaction au stress [9]. Chez l'homme comme chez l'animal, les facteurs de risque environnementaux impliqués dans la schizophrénie (traumatisme infantile, appartenance à un groupe ethnique minoritaire ou hypoxie néonatale…) ont des effets durables sur la neurotransmission dopaminergique [30, 58, 41].

Le niveau d'exposition à ces facteurs de risque environnementaux peut donc agir sur l'intensité d'expression phénotypique du trouble par un phénomène de sensibilisation dopaminergique. Ainsi, l'exposition à un facteur de risque environnemental chez un sujet vulnérable peut d'abord augmenter le risque d'une première expression psychotique transitoire au cours de l'enfance ou de l'adolescence, puis l'exposition à d'autres facteurs de risque au cours du développement peut amener à la réapparition ou la persistance des symptômes psychotiques, ce qui finira par caractériser le trouble « schizophrénie » [20].

Les données de génétique moléculaire portant sur les gènes associés à la neurotransmission dopaminergique laissent penser que ce groupe de gènes peut être utile pour les études d'interaction gène × environnement [56, 23]. Les sujets porteurs de l'allèle « valine » d'un polymorphisme fonctionnel du gène de la catéchol-O-méthyltransférase (*COMT Val*^{158}*Met*), une enzyme importante de régulation de la dopamine au niveau préfrontal, ont une synthèse accrue de dopamine dans le mésencéphale, et ont donc potentiellement une augmentation du risque de schizophrénie, en interaction avec, par exemple, le stress ou la prise d'agonistes de la dopamine, tel l'essentiel des drogues addictives [45]. Plusieurs études suggèrent ainsi que les porteurs de l'allèle « valine » peuvent être plus sensibles aux effets de drogues agonistes dopaminergiques, d'abus ou d'événements stressants [17, 33, 55].

La mise en évidence d'interaction gène × environnement nécessite d'*éliminer les biais pouvant rendre compte de ce résultat statistique*. D'abord les études doivent contrôler au mieux les biais méthodologiques et les facteurs environnementaux confondants. Ensuite, il est fondamental de montrer que l'association observée n'est pas secondaire à une corrélation gène-environnement (rGE), mais bien secondaire à une interaction gène × environnement (G × E). En effet, la vulnérabilité génétique du sujet (ou son génotype) peut expliquer une exposition préférentielle à l'environnement ; on met alors en évidence une corrélation et non une interaction. Par exemple, on peut poser la question si la vulnérabilité génétique à la schizophrénie augmente la sensibilité des sujets aux effets psychotiques du cannabis (G × E) ou si cet effet n'est pas simplement un risque de consommer plus du cannabis (rGE), et donc d'avoir, indirectement, plus de risque de schizophrénie. L'association entre facteur environnemental et facteur génétique est statistique et non causale (*association n'est pas explication*). Seule une démonstration expérimentale, avec randomisation de l'exposition à l'environnement sur le facteur génétique (qui éliminerait la corrélation), et associé à un suivi longitudinal, permet d'évoquer une association de type causal. Ce type d'étude est difficilement envisageable sur l'être humain mais certains proposent des paradigmes expérimentaux écologiques pertinents qui analysent chez des sujets sains la « propension à délirer » selon les conditions exposées et non exposées mesurées de façon prospective [32]. Les modèles animaux ont également dans ce cadre une place intéressante.

Choix du facteur génétique

La vulnérabilité génétique peut être évaluée de façon indirecte par l'histoire familiale ou de façon plus directe par une analyse du génome.

Elle sera évaluée indirectement par la recherche soit d'antécédents familiaux de schizophrénie, soit par l'existence chez le sujet d'un phénotype ou d'un endophénotype particulier dans une approche plus dimensionnelle. Certaines études ont ainsi montré qu'une augmentation du risque de schizophrénie était significativement expliquée par une interaction entre une histoire familiale de schizophrénie au premier degré (G) et la présence de facteurs environnementaux comme des complications obstétricales, la vie en milieu urbain ou une consommation de cannabis (E). L'analyse de phénotypes particuliers est également une approche intéressante comme celle de phénotypes dits « intermédiaires », tels que la propension à délirer, le score de schizotypie ou la présence d'hallucinations brèves dans l'enfance (qui touche entre 5 % et 10 % des enfants). Ces phénotypes constituent une mesure indirecte de la vulnérabilité psychotique en population générale, et impliquent qu'il existe un continuum étiologique entre ces spécificités infracliniques et la schizophrénie, ce qui est souvent difficile à démontrer.

La vulnérabilité génétique est maintenant surtout mesurée directement par l'*étude de polymorphismes situés dans des gènes candidats* fortement suspectés d'être associés à la schizophrénie et/ou au facteur environnemental impliqué selon les études d'associations cas-témoins. Ces gènes sont prioritairement choisis dans les études G × E, surtout quand il existe des polymorphismes qui altèrent la fonction de la protéine (mutation « fonctionnelle »). Le choix repose également sur des critères de puissance statistique (par exemple plus l'allèle analysé est rare, plus grand doit être l'échantillon) et de coûts des analyses (plus l'événement est loin de l'émergence du trouble, plus long doit être le suivi, plus coûteuse est l'étude). Les progrès récents de « génotypage à haut débit » pourraient permettre à terme d'effectuer un criblage du génome dans les approches d'interaction G × E pour un coût abordable. Un programme européen utilise d'ailleurs cette approche dans la schizophrénie, requérant de recruter des milliers de patients.

À côté de l'analyse de polymorphismes situés dans des gènes ayant un impact sur la sensibilité aux facteurs de risque environnementaux, une autre voie d'analyse des interactions G × E dans le trouble psychotique est l'*étude de facteurs environnementaux modifiant la séquence d'ADN par des mutations de novo*, ou modifiant l'expression des gènes par épimutations. La preuve la plus convaincante au niveau épidémiologique de tels mécanismes dans la psychose provient d'études reliant l'âge avancé du père au risque de schizophrénie dans la descendance, vraisemblablement du fait de l'apparition de mutations de novo (pour revue [68]). Les phénomènes épigénétiques (méthylation des résidus cytosine des îles CpG, acétylation des histones) rendent compte d'une régulation de nombreuses fonctions géniques, c'est-à-dire d'une baisse de l'accès au gène sans changement de la séquence de l'ADN. Ces phénomènes correspondent à des modifications de l'ADN ou de la structure de la chromatine liées à un facteur environnemental. Ils se produisent sous l'influence de l'environnement et peuvent être transmis par les parents. Par exemple, une étude d'interaction G × E danoise suggère un effet épigénétique associé au milieu urbain. L'augmentation du risque associé à la naissance en milieu urbain de l'aîné est également repérée chez l'enfant cadet de la même famille pourtant né en milieu rural, c'est-à-dire non exposé au facteur de risque analysé qu'est l'urbanicité. Cette observation peut être compatible avec la transmission d'une épimutation sur les cellules germinales du père associée au milieu urbain [51], transmis aux enfants, quel que soit leur lieu de naissance.

Une étude sur l'animal a pu également montrer que des événements de vie précoces et stressants affectent la réactivité environnementale du système dopaminergique par un mécanisme épigénétique [47].

Choix du phénotype étudié

Les entités diagnostiques définies à l'aide des classifications diagnostiques garantissent une bonne fidélité interjuge, mais elles ont probablement une validité étiologique ou biologique limitée. La recherche clinique et épidémiologique tente donc d'identifier des sous-groupes phénotypiques plus homogènes, donc plus pertinents pour l'analyse de la composante génétique. On a ainsi défini des phénotypes intermédiaires, des symptômes candidats ou des endophénotypes qui peuvent, comme la schizophrénie, être expliqués par des interactions gène × environnement.

Plusieurs résultats, encore préliminaires, invitent ainsi à reconsidérer les catégories diagnostiques pour prendre en compte leur caractère multidimensionnel, et les considérer comme l'assemblage de plusieurs entités discrètes, chacune ayant un mode de transmission plus simple, en interaction avec des facteurs d'environnement. Dès lors, on peut envisager que certaines dimensions (propension à délirer, score de schizotypie ou autre…) puissent se rencontrer dans différentes pathologies et rendre compte de la notion de « spectre phénotypique ». La vulnérabilité psychotique ainsi mesurée par des échelles psychométriques comme facteur de risque génétique interagirait avec l'environnement (cannabis, traumatisme infantile, milieu urbain) [32, 65, 54, 53]. Certains endophénotypes (troubles déficits cognitifs, volumes cérébraux, spécificités neuro-anatomiques) peuvent néanmoins présenter une héritabilité plus faible, mettant en jeu moins d'interactions gène × environnement, et peuvent ne pas être spécifiques du trouble schizophrénique.

Enfin, la réponse aux traitements chez les sujets atteints de schizophrénie est un point spécifique d'interaction gène × environnement. Dans le domaine de la pharmacogénétique, l'exposition environnementale est le médicament (pour revue [29]). La recherche d'une interaction gène × environnement a alors pour but de repérer les individus à haut risque d'effets secondaires ou de non-réponse aux traitements, afin d'éviter l'exposition aux médicaments qui ont peu de chance d'être efficaces,

ou trop de risque d'avoir des effets indésirables sévères, ou même d'adapter la posologie du fait de leur spécificité pharmacocinétique (métaboliseur lent ou rapide).

Choix du type d'étude mise en œuvre

Une forte héritabilité estimée doit encourager à poser l'hypothèse d'une interaction gène × environnement. Cependant, les études familiales initialement réalisées ne sont souvent pas adaptées à la recherche d'interactions spécifiques. De même, les études de jumeaux rétrospectives comportent rarement une information adaptée sur l'exposition aux facteurs de risque environnementaux. Les études de grandes familles multiplexes (comportant plusieurs sujets atteints dans plusieurs générations) pourraient mettre en évidence une modification de la pénétrance de la maladie de génération en génération en rapport avec un changement environnemental, mais la pénétrance des pathologies psychiatriques au sein des familles est souvent trop faible pour observer une telle modification.

Les *études d'association populationnelles* permettent plus facilement de repérer les facteurs de risque spécifiques des maladies communes, et de tester directement la vulnérabilité génétique par des analyses de génétique moléculaire. Cependant, la recherche des interactions gène × environnement pose des problèmes inhérents à ce type d'étude. Dans les études cas-contrôle rétrospectives, le prélèvement d'ADN et la recherche des facteurs environnementaux se font après le diagnostic de la pathologie. Les limites de ces études sont donc le biais de remémoration de l'exposition au facteur environnemental ainsi qu'un biais de sélection (la population étudiée n'étant pas forcément représentative de la population générale pour les facteurs de risque). L'avantage de ces études est la taille de l'échantillon qui est limitée par le nombre de cas et donc représente un coût raisonnable de recherche.

Dans les *études prospectives longitudinales* (dites de cohortes), les biais de sélection et de remémoration sont évités puisque les échantillons d'ADN sont obtenus au départ et l'exposition aux facteurs environnementaux est repérée au fur et à mesure de leur apparition sur plusieurs années. Le problème principal de ce type d'étude réside dans la taille de la cohorte initiale nécessaire pour avoir un nombre d'apparition de cas suffisant.

Pour les pathologies rares, tel l'autisme, les *études d'association basées uniquement sur les cas* doivent se contenter de comparer la prévalence de l'exposition à un facteur de risque environnemental chez les sujets porteurs d'un génotype à risque à celle des sujets non porteurs du génotype à risque. L'interaction gène × environnement est montrée si cette prévalence diffère significativement entre les deux groupes de sujets.

Choix de l'analyse biostatistique et limites méthodologiques

Les analyses de génétique moléculaire combinées à des mesures d'exposition à un environnement rendent possibles les tests multiples et les analyses post-hoc. La stratégie fondée sur le choix du facteur environnemental et de gènes candidats, agissant tous deux via une voie physiopathologique commune peut constituer l'approche la plus productive, car a forte cohérence scientifique. Il est primordial de considérer l'étude des interactions gène × environnement comme une approche hautement spécialisée et multidisciplinaire prenant en considération à la fois l'environnement et la génétique. La modélisation de ces interactions peut être relativement complexe et est incorporée dans quelques programmes statistiques.

En dehors des limites propres aux études rétrospectives et prospectives, la difficulté principale est la *taille de l'échantillon* permettant de mettre en évidence l'interaction gène × environnement. Le nombre de sujets nécessaire pour révéler un effet conjoint entre un polymorphisme génétique et un facteur environnemental serait en effet au moins quatre fois supérieur à celui nécessaire pour évaluer l'effet propre de chacune de ces variables. Ainsi, les résultats de ce type d'étude peuvent être faussement négatifs alors que cette interaction existe. Le développement de collaboration et de méta-analyses de l'ensemble des résultats peut faciliter l'étude des interactions gène × environnement.

INTERACTION GÈNE × ENVIRONNEMENT MISE EN ÉVIDENCE DANS LA SCHIZOPHRÉNIE

Trouble schizophrénique et cannabis

Le risque de schizophrénie est deux fois plus important chez les consommateurs de cannabis (OR = 2,1 ; IC 95 % = [1,7-2,5]), l'association étant retrouvée dans

une méta-analyse menée par Henquet et al. [32]. La consommation de cannabis chez les adolescents pourrait participer au développement (risque attribuable) de 8 à 14 % des cas de schizophrénie [58]. Cette association statistiquement significative perdure lorsqu'on contrôle les facteurs confondants tels l'âge, le sexe, l'ethnie, la vie en milieu urbain ou la consommation d'autres drogues. Ce phénomène est en partie expliqué par la quantité et la durée de consommation puisqu'il existe une relation dose-effet. D'autre part, l'adolescence est une période particulièrement vulnérable à cette consommation ; en effet Arseneault et al. [1] montrent un risque plus élevé si la consommation débute avant l'âge de 15 ans. Cependant, une faible proportion de consommateurs développera un trouble schizophrénique, la présence d'une vulnérabilité génétique augmenterait la sensibilité aux effets propsychotiques du cannabis.

Plusieurs équipes ont cherché à savoir si cette association pouvait être expliquée par une corrélation gène-environnement. Les sujets à risque de développer un trouble schizophrénique s'exposeraient-ils plus au cannabis ? Une seule étude rapporte que la vulnérabilité génétique à devenir abuseur ou dépendant du cannabis pourrait être associée à celle de présenter une propension à délirer. Ainsi, la présence de symptômes prodromiques de trouble schizophrénique chez des sujets non consommateurs de cannabis pourrait représenter un risque significatif d'en consommer plus tard [26]. Cependant, Veling et al. [64] plaident contre l'existence d'une corrélation gène-environnement à partir d'une étude portant sur des sujets présentant un premier épisode psychotique associé à une consommation de cannabis. En effet, dans cette étude, les frères et sœurs de ces sujets (ayant donc également une grande vulnérabilité à développer un trouble schizophrénique) consomment également du cannabis mais de façon beaucoup moins importante que le sujet atteint, et dans des proportions comparables à celle d'une population de sujets contrôles. Plusieurs études de suivi longitudinal confirment l'association temporelle univoque entre cannabis et symptômes psychotiques. Dans une étude de cohorte, Arseneault et al. [1] ont suivi de nombreux sujets à partir de la naissance et montrent que l'association entre consommation de cannabis et émergence du trouble schizophrénique à 26 ans persiste lorsque l'on contrôle l'existence de symptômes psychotiques brefs chez les enfants vers 11 ans. De même, Henquet et al. [32] dans une étude prospective allemande ne trouvaient pas d'association significative entre la présence de prodromes psychotiques à t0 et la consommation de cannabis cinq ans plus tard. Selon ces études, il est peu probable qu'une corrélation gène-environnement soit un facteur de confusion, car aucune association entre la propension à délirer et l'utilisation ultérieure de cannabis n'a été observée. Néanmoins, la confusion ne peut pas être totalement écartée, car la mesure de la propension à délirer peut être influencée par d'autres facteurs environnementaux non mesurés.

Les premières études d'interaction ont mis en évidence une association entre la consommation de cannabis et la présence d'antécédents familiaux personnels de symptômes psychotiques. McGuire et al. [43] ont ainsi montré que les patients développant un trouble schizophrénique après consommation de cannabis présentaient plus fréquemment des antécédents familiaux de schizophrénie que ceux qui n'en consomment pas (7,1 % versus 0,7 %). De même, le risque de schizophrénie chez les sujets consommateurs de cannabis (par rapport aux sujets non consommateurs) est de 54,7 % chez les sujets qui ont des antécédents personnels de symptômes psychotiques, et seulement de 2,2 % s'ils n'ont pas d'antécédents de symptômes psychotiques [60].

Les études de cohortes longitudinales permettent de confirmer ces résultats de façon prospective et de montrer le rôle potentiellement causal des facteurs environnementaux. Une analyse prospective [32] sur 2 400 sujets a été réalisée afin de déterminer le rôle de l'utilisation de cannabis durant l'adolescence d'une part, et l'impact d'une prédisposition psychotique initiale d'autre part (du fait de la présence d'antécédents familiaux), sur la survenue de symptômes schizophréniques quatre ans plus tard. L'utilisation de cannabis dans l'ensemble de la population de sujets jeunes âgés de 14 à 24 ans est modérément, mais significativement, associée au risque de développer des symptômes psychotiques (OR = 1,7 ; IC 95 % [1,1-2,5]). Ce risque lié à l'utilisation du cannabis est en fait plus particulièrement élevé chez les sujets présentant une prédisposition psychotique initiale (23,8 % IC 95 % = [7,9-39,7], p = 0,003) par rapport aux sujets sans prédisposition génétique (5,6 % IC 95 % = [0,4-10,8], p = 0,03). En population générale, Verdoux et al. [65] ont également montré que les effets du cannabis sur la survenue de symptômes psychotiques (hostilité, perception bizarre et influence de la pensée) sont plus importants si le sujet est à forte vulnérabilité psychotique selon un questionnaire sur les expériences psychotiques (CAPE).

À la suite des travaux précédents, Caspi et al. [17] ont fait l'hypothèse qu'un polymorphisme fonctionnel (Val[158]Met) du gène codant la catéchol-O-méthyltransférase (*COMT*) pouvait être impliqué dans le risque de développer une schizophrénie chez les adolescents consommateurs de cannabis. Cette hypothèse repose sur plusieurs observations. Tout d'abord, comme cela a été écrit précédemment, l'utilisation de cannabis chez les sujets adolescents double le risque de développer une schizophrénie [32]. D'autre part, l'allèle Val[158] est impliqué dans la schizophrénie selon deux études européennes (OR = 2,2), même si cela reste controversé si l'on prend en compte l'ensemble des études cas-témoins européennes (OR = 1,1) [28]. Enfin, l'utilisation chronique de cannabis [4] comme la présence de l'allèle Val[158] [25] sont associées indépendamment à un déficit des fonctions du cortex préfrontal rencontré dans la schizophrénie. Dans une cohorte de naissance de 1 037 sujets suivis durant 26 ans issus de l'étude *Dunedin multidisciplinary health and development study*, l'effet du génotype seul n'était pas significatif, tandis que l'effet de la consommation de cannabis durant l'adolescence et l'interaction entre la prise de cannabis et l'allèle sont significatifs dans le risque de schizophrénie. Les sujets consommateurs de cannabis et homozygotes pour l'allèle Val[158] développent significativement plus de symptômes psychotiques ou de troubles schizophréniques (OR = 10,9, IC 95 % [2,2-54,1]), tandis que la consommation de cannabis n'a aucun impact sur une telle évolution chez les individus homozygotes pour l'allèle Met[158] [17]. Henquet et al. [33] ont répliqué cette étude en attribuant de plus les conséquences de cette interaction gène × environnement sur les fonctions cognitives des patients. L'existence d'une interaction entre le gène *COMT* et la consommation de cannabis a été rendue encore plus crédible à l'aide d'un modèle animal. Les souris génétiquement modifiées KO (*knock-out*) pour le gène *COMT* ont une sensibilité particulière à l'administration chronique de cannabis pendant l'adolescence [50].

L'apparition d'un trouble schizophrénique peut être secondaire à des interactions gènes × environnement complexes entre la consommation de cannabis et plusieurs polymorphismes génétiques concernant d'autres gènes candidats que le gène de la *COMT*. Plusieurs gènes peuvent ainsi être impliqués dans ce mécanisme de sensibilisation de la voie dopaminergique mésolimbique comme les gènes *CBN1, DAT, NRG1* ou *DRD2*. Les études animales ont pu montrer une sensibilité accrue au cannabis des souris génétiquement modifiées pour ces gènes. Boucher [7] a montré que des souris invalidées à l'état hétérozygote pour le gène *NRG1* sont par exemple plus sensibles aux effets immédiats du cannabis. L'exposition au cannabis n'augmente la PPI (*prepulse inhibition*), qui est également modifiée dans la schizophrénie, que chez les souris hétérozygotes pour le gène *NRG1*. Ho et al. [35] mettent ainsi en évidence une interaction *CNR1* et la consommation importante de cannabis à l'adolescence dans le risque de schizophrénie. Plus précisément, ces auteurs montrent qu'un polymorphisme situé dans le gène codant le récepteur cannabinoïde 1 (*CNR1*) et la consommation de cannabis à l'adolescence peut contribuer à accroître les déficits de volume de la substance blanche des patients souffrant de schizophrénie, tout comme les déficits cognitifs qu'ils présentent, augmentant par ce processus le risque de schizophrénie. Ces gènes candidats peuvent également interagir entre eux (épistasie) et être en interaction avec plusieurs facteurs environnementaux (consommation de cannabis, mais également traumatismes sexuels, événements de vie stressants…) rendant bien difficile la mise en évidence de chacun des facteurs de risque.

Trouble schizophrénique et complications obstétricales

Les complications obstétricales sont deux fois plus fréquentes chez les patients schizophrènes que chez les sujets contrôles, qu'il s'agisse de la grossesse, de la délivrance ou des complications en lien avec des anomalies du développement fœtal [12]. Le mécanisme physiopathologique de ce facteur environnemental serait une hypoxie cérébrale qui engendrerait une réduction du volume de l'hippocampe observée chez les patients souffrant de schizophrénie (*voir* revue [36]). Cependant, la grande majorité (97 %) des personnes qui souffrent de complications obstétricales (10-15 %) entraînant une hypoxie ne développent pas de schizophrénie [10]. Cet excès de complications obstétricales s'organise donc probablement en interaction avec une vulnérabilité génétique. Il est toujours important d'évoquer l'existence d'une corrélation (et non d'une interaction) entre ces facteurs, c'est-à-dire que l'excès de complications obstétricales s'observe plus fréquemment que ne le voudrait le hasard dans le groupe à risque de schizophrénie du fait de leur vulnérabilité génétique. Ce modèle de corrélation gène-environnement est peu

probable car le taux de complications obstétricales est le même dans les populations saines à risque génétique faible versus élevé. L'incidence élevée de complications obstétricales associées à l'hypoxie chez les patients schizophrènes n'est en effet pas retrouvée chez les membres sains de leur fratrie [13].

La mise en évidence d'interaction entre complications obstétricales et vulnérabilité génétique dans le risque de développer une schizophrénie a d'abord été indirecte. Cannon et al. [15] ont montré que le risque de devenir schizophrène suite à des complications obstétricales est plus élevé dans les familles présentant des antécédents familiaux de schizophrénie au premier degré (études de jumeaux, familiale, de cohorte de sujets apparentés). Des études prospectives longitudinales ont permis de s'intéresser au devenir sur deux ou trois ans des patients présentant des prodromes psychotiques selon leur exposition aux facteurs environnementaux. L'incidence des complications obstétricales a été retrouvée identique chez les sujets à haut risque de transition psychotique et les sujets schizophrènes, et est significativement supérieure à celle retrouvée chez les sujets sains [3]. Chez ces sujets à haut risque, le risque de développer une schizophrénie est augmenté en présence d'antécédents de complications obstétricales [46]. Une étude de cohorte de naissance finlandaise montre en imagerie par résonance magnétique que les patients schizophrènes ayant présenté une hypoxie néonatale ont un volume hippocampique plus faible que celui des patients schizophrènes n'ayant pas présenté d'hypoxie et plus faible également que celui des sujets non schizophrènes ayant présenté une hypoxie néonatale [14].

Nicodemus et al. [49] ont mis en évidence une interaction entre la présence de complications obstétricales sévères et les polymorphismes de certains gènes dans le risque de schizophrénie, mais les gènes concernés étaient impliqués dans la vascularisation cérébrale : *protéine kinase B* (*AKT1*), *brain-derived neurotrophic factor* (*BDNF*), *dystrobrevin binding protein 1* (*DTNBP1*), *glutamate receptor metabotropic 3* (*GRM3*). Ces gènes interviennent dans la régulation des hypoxies cérébrales via la mise en place de systèmes de neuroprotection. Cependant, Haukvik et al., cherchant à répliquer ce travail, ont mis en évidence une interaction entre les variants génétiques du gène *GRM3* et les complications obstétricales graves qui déterminent le volume de l'hippocampe. Cette association étant directe, la place de ce gène serait plutôt indépendante du diagnostic de schizophrénie.

Des modèles animaux montrent que les complications obstétricales graves associées à une hypoxie prénatale entraînent à la fois des anomalies du fonctionnement neuronal et des structures cérébrales identiques à celles observées chez les patients souffrant de schizophrénie, ainsi que des troubles cognitifs et comportementaux cognitifs dans la progéniture (*voir* revue [6]). Ainsi, l'hypoxie prénatale semble avoir une action sur la fonction neuronale, notamment dopaminergique, de manière indépendante de la vulnérabilité génétique à la schizophrénie.

D'autres études sont nécessaires pour clarifier l'existence présumée d'une interaction entre les complications obstétricales (et donc les lésions précoces de l'hippocampe qui y sont liées) et les variants situés dans des gènes impliqués dans les processus de réparation de l'hypoxie cellulaire cérébrale.

Infection virale prénatale et schizophrénie

Mednick et al. [44] ont montré que la présence d'une infection maternelle à *Haemophilus influenza* pendant la grossesse augmentait le risque pour l'enfant à venir de développer un trouble schizophrénique. D'autres agents infectieux pouvaient être incriminés comme le virus de la rubéole, le virus de l'herpès type 2 ou le parasite de la toxoplasmose. Or, la plupart de ces agents infectieux ne traversent pas le placenta et ne peuvent donc avoir un effet directement tératogène. L'exposition à l'infection impliquerait ainsi d'autres mécanismes, tels que la réponse immunitaire de la mère [52].

Il ne peut pas s'agir d'une cause uniquement environnementales, car seules une minorité de femmes exposées au virus de la grippe au second semestre de leur grossesse donnent naissance à des enfants qui développeront un trouble schizophrénique. Une étude a montré que dans une population à haut risque génétique de développer un trouble schizophrénique, la prévalence d'infections maternelles pendant le second semestre est plus élevée chez les sujets devenus schizophrènes (50 %) que chez ceux qui restent indemnes (20 %) de toute pathologie psychotique [46]. Une étude de cohorte finlandaise récente a révélé qu'une pyélonéphrite chez la mère pendant la grossesse a un effet cinq fois plus élevé sur le risque de schizophrénie chez les enfants à venir qui ont des antécédents familiaux de psychose par rapport aux enfants à venir qui n'ont pas de tels antécédents familiaux [18].

Une interaction gène × infection dans la schizophrénie pourrait être testée en évaluant si la présence d'un gène de susceptibilité augmente l'effet d'une exposition prénatale infectieuse sur le risque de schizophrénie. Pour cela, les études portant sur des gènes jouant un rôle clé dans la réponse immunitaire, et portant sur des données fiables (sérologiques) d'exposition prénatale infectieuse, sont nécessaires, afin de tester directement l'interaction entre ces deux facteurs de risque.

Milieu urbain et trouble schizophrénique

Naître ou vivre en milieu urbain durant l'enfance et l'adolescence est associé à un risque plus important de développer un trouble schizophrénique. Une étude prospective irlandaise a mis en évidence que les hommes vivant en ville développaient deux fois plus fréquemment un trouble schizophrénique que ceux vivant à la campagne (OR = 1,92 ; IC 95 % [1,5-2,4]) [42]. Une relation dose-effet existe puisque plus le niveau d'urbanisme est élevé plus le risque de schizophrénie augmente [51].

Ce risque paraît d'autant plus grand que la population est génétiquement vulnérable, c'est-à-dire avec des antécédents familiaux de trouble schizophrénique. Deux études indépendantes (hollandaise et danoise) menées par van Os et al. [61, 62] ont montré qu'il existe une interaction gène × environnement significative entre le fait de naître ou d'être élevé en milieu urbain, la présence d'antécédents familiaux de trouble schizophrénique et le fait de devenir schizophrène. Ils montrent ainsi que lorsque l'on vit en milieu urbain, l'*odds ratio* est de 1,57, IC 95 % [1,3-1,89], et lorsque l'on vit en milieu urbain et que l'on présente en plus des antécédents familiaux de trouble schizophrénique, le risque est encore augmenté (OR = 2,65, IC 95 % [1,51-3,78]). Une étude allemande a mis en évidence en population générale une interaction significative sur le risque de développer des symptômes délirants, entre la vie en milieu urbain et l'existence d'une propension à délirer [53]. Enfin, une étude israélienne prospective a montré une association significative sur le risque de développer un trouble schizophrénique, entre le fait de grandir en milieu urbain et l'existence de troubles cognitifs ou l'existence d'un mauvais fonctionnement social à l'adolescence (choisi comme facteur de vulnérabilité à la schizophrénie) [67].

Une étude menée au Danemark a enfin mis en évidence une augmentation du risque de développer un trouble schizophrénique pour un enfant né en milieu rural lorsqu'un membre de sa fratrie est né ou a grandi en milieu urbain, en contrôlant tous les autres facteurs de risques environnementaux. Cette observation est compatible avec la transmission du père à ses enfants d'une épimutation des cellules germinales associées à l'environnement « milieu urbain » [51].

De nombreux facteurs confondants comme l'âge, le sexe, la saison de naissance, les infections, l'isolement social, la pauvreté, la migration ou la carence en vitamine D ont été inconstamment contrôlés dans ces différentes études. Le fait d'être migrant n'a pu être éliminé. En effet les migrants habitent le plus souvent en milieu urbain et ont plus de risque de développer un trouble schizophrénique. A priori cette association forte n'est pas expliquée par une corrélation gène × environnement. La vulnérabilité génétique à la schizophrénie n'augmente pas l'exposition à la zone urbaine car durant la période de l'enfance et l'adolescence, les sujets ne font pas le choix de ce milieu de vie. La nature exacte de l'exposition urbaine en tant que facteur de risque et le mécanisme, physiopathologique et/ou neurobiologique, de ce facteur de risque restent inconnus.

Migration et trouble schizophrénique

Depuis quelques années, la migration paraît être un facteur de risque environnemental de plus en plus clairement impliqué dans la genèse du trouble schizophrénique. De nombreuses études se sont intéressées à ce phénomène, en se focalisant sur certains types de population : les Afro-Caraïbéens, provenant des Caraïbes et migrant au Royaume-Uni, mais également les migrants vers les Pays-Bas et en provenance du Suriname, des Antilles et du Maghreb. Une méta-analyse de Cantor-Graee et Selten [16] a montré que la migration est un facteur de risque non négligeable pour les premières générations de migrants, mais également pour les secondes générations. Le risque relatif est respectivement de 2,7 (IC 95 % = [2,3-3,2]) pour la première génération et de 4,5 (IC 95 % = [1,5-13,1]) pour la seconde. Ils trouvent également une association significative avec le fait de venir d'un pays pauvre (p = 0,002) ou d'être « noir » dans un pays « blanc ». Il est peu probable que cette association soit expliquée par une corrélation gène-environnement, car les

compétences nécessaires pour migrer sont peu compatibles avec la présence de symptômes psychotiques d'une part, et d'autre part cette hypothèse ne peut pas concerner les migrants de seconde génération. Certains facteurs confondants existent, tels l'adversité sociale et le stress (racisme, isolement) ou l'exposition à de nouveaux agents infectieux. Une récente étude prospective sur sept ans, menée aux Pays-Bas a montré que le risque de développer un trouble schizophrénique pour des migrants est d'autant plus grand qu'ils se sont installés dans un lieu où la densité de migrants de la même région est faible [64]. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ce phénomène. En vivant en communauté, les migrants pourraient se protéger de la discrimination (et donc d'événements de vie stressants) ou vivraient mieux la discrimination (en développant plus facilement des stratégies de *coping* – faire face – efficaces).

La vulnérabilité génétique à la schizophrénie pourrait également être d'origine épigénétique. Une modification dans l'expression du gène pourrait être causée par le stress lié à l'immigration (et/ou au changement dans le régime alimentaire dans la première génération de migrants) et l'épimutation serait transmise à leurs enfants [22].

Événements de vie stressants et trouble schizophrénique

Les événements de vie stressants et notamment les abus sexuels et physiques dans l'enfance sont reconnus comme des facteurs de risque indépendants de développer des symptômes psychotiques, comme des hallucinations [31]. En 2010, Cutajar et al. ont montré dans une étude cas-témoins (portant sur 2 759 individus abusés sexuellement et autant de témoins) que les abus sexuels dans l'enfance, et surtout quand ils sont sévères (avec pénétration), sont un facteur de risque de développer un trouble psychotique (OR = 2,1, IC = 1,4-3,1) ou schizophrénique (OR = 2,6, IC = 1,6-4,4).

On retrouve une forte association entre la présence de stress psychosociaux et les symptômes psychotiques, ce d'autant plus que les événements de vie stressants s'accumulent. Certains auteurs [63] évoquent ainsi le concept de sensibilisation. Le substrat neurobiologique de la sensibilisation serait une dysrégulation de la voie adrénergique hypothalomo-hypophisaire, dont les voies finales sont des projections dopaminergiques. Il existerait donc une sensibilisation de ces voies, et donc un relargage massif de dopamine en réaction au stress. Cette hyperactivité dopaminergique au niveau striatal pourrait influencer l'activité dopaminergique au niveau des cortex préfrontaux et temporaux, et ainsi être à l'origine de l'apparition d'une symptomatologie psychotique.

Houston et al. [37] ont montré que la présence de traumatisme dans l'enfance n'augmentait le risque de développer un trouble schizophrénique que chez les sujets consommant du cannabis avant l'âge de 16 ans. Ils retrouvent donc une interaction entre deux facteurs de risque environnementaux. Fumer du cannabis avant l'âge de 16 ans ou avoir été victime de traumatismes sexuels dans l'enfance ne constituent pas un facteur suffisant pour augmenter significativement le risque de développer un trouble schizophrénique de manière isolée, mais l'interaction entre ces deux facteurs l'est (OR = 11,96 ; IR = 2,10-68,22). Harley et al. ont d'ailleurs répliqué cette étude en 2010.

Spauwen et al. [54] ont mené une étude prospective sur quatre ans en Allemagne, portant sur 2 524 adolescents âgés de 14 à 24 ans. Ils ont montré que la présence de traumatismes, notamment précoces (avant l'âge de 13 ans), est associée au développement de troubles psychotiques, essentiellement chez des sujets vulnérables présentant une propension à délirer. En 2007, Stefanis et al. [55] ont évalué une interaction gène × environnement responsable de l'apparition de symptômes psychotiques chez des sujets israéliens exposés à des événements stressants durant dix-huit mois d'armée. Seuls les sujets porteurs de l'allèle Val du polymorphisme fonctionnel du gène *COMT* sont sensibles au stress, et ont au décours développé des symptômes psychotiques.

Environnement familial et schizophrénie : étude d'adoption

Certaines études d'adoption illustrent l'interaction entre l'environnement familial et la prédisposition génétique (reflétée par la présence de schizophrénie chez les parents biologiques n'ayant pas élevé leurs enfants) dans l'expression de la schizophrénie. Wahlberg et al. [66] montrent par exemple que les jeunes adultes issus de mères biologiques schizophrènes présentent plus de troubles du cours de la pensée quand ils sont élevés par des mères adoptives qui elles-mêmes ont une modalité de communication fortement considérée comme déviante de la norme. La présence accrue de troubles du cours de la pensée chez les adoptés issus de mères schizophrènes lorsqu'il existe des troubles de la communication chez

les mères adoptives n'est pas retrouvée chez les enfants adoptés contrôles (sans mère biologique atteinte).

L'analyse du fonctionnement familial par une étude d'adoption finlandaise précise le facteur de vulnérabilité environnemental retrouvé chez les patients devenus schizophrènes. Les jeunes adultes issus de mères biologiques schizophrènes sont en effet plus susceptibles de devenir schizophrènes quand le mode éducatif est fortement rigide et conflictuel, ou froid et apathique, ou surtout chaotique par rapport aux sujets adoptés sans vulnérabilité génétique. L'effet conjoint d'une vulnérabilité génétique et du mode de communication familial semble ainsi précipiter le développement de la maladie [59].

Conclusion

La plupart des résultats des études citées montrant une interaction gène × environnement dans la schizophrénie a été répliquée par différentes équipes. Le gène candidat initialement étudié n'était pourtant pas associé de façon significative ni reproductible avec la maladie seule (l'exposition à un facteur environnemental n'étant pas prise en compte). Ainsi, un gène candidat peut être choisi par son implication biologique potentielle, mais écarté par erreur car l'interaction gène × environnement n'a pas été considérée.

Les études d'interaction gène × environnement sont en fort développement et leurs résultats sont très encourageants, même si ces études sont plus complexes (et donc coûteuses) à réaliser. Ce sont les progrès dans les techniques de génétique moléculaire et de statistique appliquée à la génétique, qui pourraient conduire à identifier les déterminants génétiques des pathologies psychiatriques ou de phénotypes cliniques associés, à l'aide d'études de grande envergure, et ainsi élucider les interactions entre les déterminants génétiques et les facteurs environnementaux. L'étude de modèles animaux (souris génétiquement modifié – KO – pour un gène) soumis à des modifications environnementales contrôlées pourront peut-être nous permettre de mieux comprendre ces interactions et surtout de mieux en percevoir la causalité.

De plus la recherche de facteurs génétiques ou environnementaux de *protection* contre l'effet pathogène de l'environnement ou des gènes de vulnérabilité peut également être particulièrement intéressante.

La compréhension des interactions gène × environnement pourrait surtout permettre d'avoir une action préventive sur le développement de la maladie en limitant l'exposition à un facteur de risque environnemental des sujets génétiquement à risque. Cette intervention, pour les sujets à forte susceptibilité génétique (avec antécédents familiaux ou repérés par test génétique), peut entrer rapidement dans la pratique clinique et dans la mise en place de programmes de santé publique. Les facteurs de vulnérabilités génétiques ou environnementaux identifiés à ce jour sont le plus souvent largement partagés dans la population générale et seule une faible proportion des sujets « vulnérables » rencontrant le facteur de risque environnemental va développer une schizophrénie, leur valeur prédictive reste très limitée. L'heure n'est donc pas encore venue au conseil génétique en psychiatrie ou au dépistage de sujets à haut risque sur la notion d'exposition à telle ou telle caractéristique environnementale. Cela n'est pas contradictoire avec le fait que des recommandations peuvent être proposées pour diminuer l'exposition de la population dans son ensemble à des facteurs de vulnérabilité, par exemple en optimisant les soins obstétricaux ou en réduisant la consommation de cannabis, puisque les conséquences néfastes de ces événements dans différents secteurs de la santé sont largement documentées. Bien que de nombreuses questions d'ordre éthique soient soulevées, ce type d'intervention sera, n'en doutons pas, débattu avec passion.

Références

1. Arseneault L, Cannon M, Poulton R et al. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis : longitudinal prospective study. BMJ 2002, *325* : 1212-1213.
2. Arseneault L, Cannon M, Witton J, Murray RM. Causal association between cannabis and psychosis : examination of the evidence. Br J Psychiatry 2004, *184* : 110-117.
3. Ballon JS, Dean KA, Cadenhead KS. Obstetrical complications in people at risk for developing schizophrenia. Schizophr Res. 2008, *98* : 307-311.
4. Block LG, Morwitz VG, Putsis WP Jr, Sen SK. Assessing the impact of antidrug advertising on adolescent drug consumption : results from a behavioral economic model. Am J Public Health, 2002, *92* : 1346-1351.
5. Boileau I, Dagher A, Leyton M et al. Modeling sensitization to stimulants in humans : an [11C]raclopride/positron emission tomography study in healthy men. Arch Gen Psychiatry, 2006, *63* : 1386-1395.
6. Boksa P. Animal models of obstetric complications in relation to schizophrenia, Brain Res Brain Res Rev, 2004, *45* : 1-17.

7. BOUCHER AA, ARNOLD JC, DUFFY L et al. Heterozygous neuregulin 1 mice are more sensitive to the behavioural effects of Delta9-tetrahydrocannabinol. Psychopharmacology (Berl), 2007, *192* : 325-336.
8. BROWN AS. The environment and susceptibility to schizophrenia. Prog Neurobiol, 2011, *93* : 23-58.
9. BRUNELIN J, D'AMATO T, VAN OS J et al. Effects of acute metabolic stress on the dopaminergic and pituitary-adrenal axis activity in patients with schizophrenia, their unaffected siblings and controls. Schizophr Res, 2008, *100* : 206-211.
10. BUKA SL, TSUANG MT, LIPSITT LP. Pregnancy/delivery complications and psychiatric diagnosis : a prospective study. Arch Gen Psychiatry, 1993, *50* : 151-156.
11. CANNON TD, KAPRIO J, LÖNNQVIST J et al. The genetic epidemiology of schizophrenia in a Finnish twin cohort. A population-based modeling study. Arch Gen Psychiatry, 1998, *55* : 67-74.
12. CANNON M, JONES PB, MURRAY RM. Obstetric complications and schizophrenia : historical and meta-analytic review. Am J Psychiatry, 2002a, *159* : 1080-1092.
13. CANNON TD, ROSSO IM, HOLLISTER J et al. A prospective cohort study of genetic and perinatal influences in the etiology of schizophrenia. Schizophr Bull, 2000, *26* : 351-366.
14. CANNON TD, VAN ERP TG, ROSSO IM et al. Fetal hypoxia and structural brain abnormalities in schizophrenic patients, their siblings, and controls. Arch Gen Psychiatry, 2002b, *59* : 35-41.
15. CANNON TD. On the nature and mechanisms of obstetric influences in schizophrenia : a review and synthesis of epidemiologic studies. Int Rev Psychiatry, 1997, *9* : 387-397.
16. CANTOR-GRAAE E, SELTEN JP. Schizophrenia and migration : a meta-analysis and review. Am J Psychiatry, 2005, *162* : 12-24.
17. CASPI A, MOFFITT TE, CANNON M et al. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosisby a functional polymorphism in the catechol-O- methyltransferase gene : longitudinal evidence of a gene X environment interaction. Biol Psychiatry, 2005, *57* : 1117-1127.
18. CLARKE MC, TANSKANEN A, HUTTUNEN M et al. Evidence for an interaction between familial liability and prenatal exposure to infection in the causation of schizophrenia. Am J Psychiatry, 2009, *166* : 1025-1030.
19. COLLIP D, MYIN-GERMEYS I, VAN OS J. Does the concept of "sensitization" provide a plausible mechanism for the putative link between the environment and schizophrenia ? Schizophr Bull, 2008, *34* : 220-225.
20. COUGNARD A, MARCELIS M, MYIN-GERMEYS I et al. Does normal developmental expression of psychosis combine with environmental risk to cause persistence of psychosis ? A psychosis proneness-persistence model Psychol Med, 2007, *37* : 513-527.
21. CUTAJAR MC, MULLEN PE, OGLOFF JR et al. Schizophrenia and other psychotic disorders in a cohort of sexually abused children. Arch Gen Psychiatry, 2010, *67* : 1114-1119.
22. DEALBERTO MJ. Why are immigrants at increased risk for psychosis ? Vitamin D insufficiency, epigenetic mechanisms, or both ? Med Hypotheses, 2007, *68* : 259-267.
23. DUBERTRET C, BARDEL C, RAMOZ N et al. Genetic schizophrenia-susceptibility region located between the ANKK1 and DRD2 genes. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2010, *34* : 492-499.
24. EBNER F, TEPEST R, DANI I et al. The hippocampus in families with schizophrenia in relation to obstetric complications. Schizophr Res, 2008, *104* : 71-78.
25. EGAN MF, GOLDBERG TE, KOLACHANA B et al. Effect of COMT val 108/158 genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, *98* : 6917-6922.
26. FERDINAND RF, VAN DER ENDE J, BONGERS I et al. Cannabis--psychosis pathway independent of other types of psychopathology. Schizophr Res, 2005, *79* : 289-295.
27. FUSAR-POLI P, HOWES OD, ALLEN P et al. Abnormal Frontostriatal Interactions in People With Prodromal Signs of Psychosis : A Multimodal Imaging StudyArch Gen Psychiatry, 2010, *67* : 683-691.
28. GLATT SJ, FARAONE SV, Tsuang MT. Association between a functional catechol O-methyltransferase gene polymorphism and schizophrenia : meta-analysis of case-control and family-based studies. Am J Psychiatry, 2003, *160* : 469-476.
29. GORWOOD P, FOOT E. Introduction on psychopharmacogenetics. *In* : P Gorwood, M Hamon. Psychopharmacogenetics Springer Inc., 2006 : 1-24.
30. HALL FS, WILKINSON LS, HUMBY T, ROBBINS TW. Maternal deprivation of neonatal rats produces enduring changes in dopamine function. Synapse, 1999, *32* : 37-43.
31. HAMMERSLEY P, DIAS A, TODD G et al. Childhood trauma and hallucinations in bipolar affective disorder : preliminary investigation. Br J Psychiatry, 2003, *182* : 543-547.
32. HENQUET C, KRABBENDAM L, SPAUWEN J et al. Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. BMJ, 2005, *330* : 11.
33. HENQUET C, ROSA A, KRABBENDAM L et al. An experimental study of catechol-o-methyltransferase Val158Met moderation of delta-9-tetrahydrocannabinol-induced effects on psychosis and cognition. Neuropsychopharmacology, 2006, *31* : 2748-2757.
34. HIRVONEN J, VAN ERP TG, HUTTUNEN J et al. Increased caudate dopamine D2 receptor availability as a genetic marker for schizophrenia. Arch Gen Psychiatry, 2005, *62* : 371-378.
35. HO BC, WASSINK TH, ZIEBELL S, ANDREASEN NC. Cannabinoid receptor 1 gene polymorphisms and marijuana misuse interactions on white matter and cognitive deficits in schizophrenia. Schizophr Res, 2011, *128* : 66-75.
36. HONEA R, CROW TJ, PASSINGHAM D, MACKAY CE. Regional deficits in brain volume in schizophrenia : a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. Am J Psychiatry, 2005, *162* : 2233-2245.
37. HOUSTON JE, HOUSTON, MURPHY J et al. Childhood sexual abuse, early cannabis use, and psychosis : testing an interaction model based on the National Comorbidity Survey, Schizophr Bull, 2008, *34* : 580-585.

38. Howes OD, McDonald C, Cannon M et al. Pathways to schizophrenia : the impact of environmental factors. Int J Neuropsychopharmacol, 2004, *7 (Suppl. 1)* : 7-13.
39. Hunter DJ. Gene-environment interactions in human diseases. Nat Rev Genet, 2005, *6* : 287-298.
40. Huttunen J, Heinimaa M, Svirskis T et al. Striatal dopamine synthesis in first-degree relatives of patients with schizophrenia. Biol Psychiatry, 2008, *63* : 114-117.
41. Juarez I, De La Cruz F, Zamudio S, Flores G. Cesarean plus anoxia at birth induces hyperresponsiveness to locomotor activity by dopamine D2 agonist. Synapse, 2005, *58* : 236-242.
42. Kelly BD, O'Callaghan E, Waddington JL et al. Schizophrenia and the city : A review of literature and prospective study of psychosis and urbanicity in Ireland. Schizophr Res, 2010, *116* : 75-89.
43. McGuire PK, Jones P, Harvey I et al. Morbid risk of schizophrenia for relatives of patients with cannabis-associated psychosis. Schizophr Res, 1995, *15* : 277-281.
44. Mednick SA, Machon RA, Huttunen MO, Bonett D. Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. Arch Gen Psychiatry, 1988, *45* : 189-192.
45. Meyer-Lindenberg A, Kohn PD, Kolachana B et al. Midbrain dopamine and prefrontal function in humans : interaction and modulation by COMT genotype. Nat Neurosci, 2005, *8* : 594-596.
46. Mittal VA, Sacazawa M, Walder DJ et al. Prenatal viral teratogen exposure and conversion among adolescents at high-risk for psychosis. Schizophr Res, 2008, *99* : 375-376.
47. Moffett MC, Vicentic A, Kozel M et al. Maternal separation alters drug intake patterns in adulthood in rats. Biochem Pharmacol, 2007, *73* : 321-330.
48. Moore TH, Moore S, Zammit A et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes : a systematic review. Lancet, 2007, *370* : 319-328.
49. Nicodemus KK, Marenco S, Batten AJ et al. Serious obstetric complications interact with hypoxia-regulated/vascular-expression genes to influence schizophrenia risk. Mol Psychiatry, 2008, *13* : 873-877.
50. O'Tuathaigh C, O'Tuathaigh M, Hryniewiecka M et al. Chronic adolescent exposure to -9-tetrahydrocannabinol in COMT mutant mice : impact on psychosis-related and other phenotypes. Neuropsychopharmacology, 2010, *35* : 2262-2273.
51. Pedersen CB, Mortensen PB. Evidence of a dose-response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk. Arch Gen Psychiatry, 2001, *58* : 1039-1046.
52. Shi L, Tu N, Patterson PH. Maternal influenza infection is likely to alter fetal brain development indirectly : the virus is not detected in the fetus. Int J Dev Neurosci, 2005, *23* : 299-305.
53. Spauwen J, Krabbendam L, Lieb R et al. Evidence that the outcome of developmental expression of psychosis is worse for adolescents growing up in an urban environment. Psychol Med, 2006b, *36* : 407-415.
54. Spauwen J, Krabbendam L, Lieb R et al. Impact of psychological trauma on the development of psychotic symptoms : relationship with psychosis proneness. Br J Psychiatry, 2006, *188* : 527-533.
55. Stefanis NC, Henquet C, Avramopoulos D et al. *COMT* Val158Met moderation of stress-induced psychosis. Psychol Med, 2007, *37* : 1651-1656.
56. Talkowski ME, Kirov G, Bamne M et al. A network of dopaminergic gene variations implicated as risk factors for schizophrenia. Hum Mol Genet, 2008, *17* : 747-758.
57. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. Schizophr Res, 2008, *102* : 1-18.
58. Tidey JW, Miczek KA. Social defeat stress selectively alters medocorticolimbic release : an in vivo microdialysis study. Brain Res, 1996, *721* : 140-149.
59. Tienari P, Wynne LC, Sorri A et al. Genotype-environment interaction in schizophrenia-spectrum disorder. Long-term follow-up study of Finnish adoptees. Br J Psychiatry, 2004, *184* : 216-222.
60. van Os J, Bak M, Hanssen M et al. Cannabis use and psychosis : a longitudinal population-based study. Am J Epidemiol, 2002, *156* : 319-327.
61. van Os J, Hanssen M, Bak M et al. Do urbanicity and familial liability coparticipate in causing psychosis ? Am J Psychiatry, 2003, *160* : 477-448.
62. van Os J, Pedersen CB, Mortensen PB. Confirmation of synergy between urbanicity and familial liability in the causation of psychosis. Am J Psychiatry, 2004, *161* : 2312-2314.
63. van Winkel R, Henquet C, Rosa A et al. Evidence that the COMT(Val158Met) polymorphism moderates sensitivity to stress in psychosis : an experience-sampling study. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2008, *147* : 10-17.
64. Veling W, Susser E, van Os J et al. Ethnic density of neighborhoods and incidence of psychotic disorders among immigrants. Am J Psychiatry, 2008, *165* : 66-73.
65. Verdoux H, Gindre C, Sorbara F et al. Effects of cannabis and psychosis vulnerability in daily life : an experience sampling test study. Psychol Med, 2003, *33* : 23-32.
66. Wahlberg KE, Wynne LC, Hakko H et al. Interaction of genetic risk and adoptive parent communication deviance : longitudinal prediction of adoptee psychiatric disorders. Psychol Med. 2004, *34* : 1531-1541.
67. Weiser M, van Os J, Reichenberg A et al. Social and cognitive functioning, urbanicity and risk for schizophrenia. Br J Psychiatry, 2007, *191* : 320-324.
68. Wohl M, Gorwood P. Paternal ages below or above 35 years old are associated with a different risk of schizophrenia in the offspring. Eur Psychiatry, 2007, *22* : 22-26.

23

ÉTIOPATHOGÉNIE INTÉGRATIVE

H. Verdoux et V. Le Roy

« The child is father to the man »
William Wordsworth

Depuis la fin du XIXe siècle, l'identification de l'étiologie des troubles psychiatriques regroupés dans le cadre diagnostique de la démence précoce, puis des schizophrénies, représente un des enjeux majeurs de la recherche en psychiatrie. Au fil des décennies, les recherches étiologiques ont été dominées par des modèles étiopathogéniques successifs. Les modèles reposant sur des hypothèses fonctionnelles ont prévalu au cours des années cinquante à soixante-dix. La découverte des neuroleptiques et l'observation des « psychoses amphétaminiques » ont généré d'innombrables travaux consacrés à l'étude du fonctionnement des systèmes de neurotransmission dans la schizophrénie. Même si depuis lors, des dysrégulations des systèmes de neurotransmission sont restées intégrées dans les modèles physiopathologiques de la schizophrénie, les limites des modèles étiopathogéniques strictement fonctionnels ont été rapidement évidentes.

Ainsi, la mise en évidence par les techniques neuroradiologiques d'anomalies structurales cérébrales dans la schizophrénie a entraîné dans le courant des années 1970 un regain d'intérêt pour les hypothèses lésionnelles de la schizophrénie. Dans cette perspective, ont été proposé au cours des années quatre-vingt des modèles dits neurodéveloppementaux des schizophrénies [33 , 54]. Ces modèles reposent schématiquement sur l'hypothèse selon laquelle des lésions dysplasiques, séquellaires de perturbations précoces du développement cérébral, seraient impliquées dans l'étiopathogénie des schizophrénies. Même si la pertinence heuristique de ces modèles reste à l'heure actuelle très largement reconnue, ils tendent à être au moins partiellement remis en cause par des modèles alternatifs et/ou complémentaires. S'il existe actuellement un quasi-consensus concernant le fait que la schizophrénie est un trouble de déterminisme multifactoriel avec des anomalies de la structure cérébrale, les mécanismes étiopathogéniques de ces anomalies ne sont pas élucidés. Il s'agit notamment de déterminer si les anomalies de la structure cérébrale observées dans la schizophrénie sont des lésions cicatricielles statiques préexistantes au début de la maladie d'origine neurodéveloppementale, ou si elles sont évolutives avec une aggravation progressive après l'entrée dans la maladie. L'objet de ce chapitre sera de passer en revue les arguments respectifs en faveur de ces hypothèses neurodéveloppementales et neurodégénératives, les enjeux théoriques et cliniques inhérents à chaque modèle, et les nombreuses questions restant en suspens concernant l'étiopathogénie de la schizophrénie.

ARGUMENTS NEURO-ANATOMIQUES

Imagerie cérébrale

Contexte

En 1976, Eve Johnstone et ses collaborateurs Timothy Crow et Christopher Frith réalisaient à Édimbourg la première étude scannographique chez des personnes souffrant de schizophrénie, montrant que ces patients

présentaient par rapport aux témoins un élargissement des ventricules latéraux. Depuis lors, les centaines d'études d'imagerie cérébrale conduites dans cette population ont confirmé l'existence d'anomalies structurelles. Les plus caractéristiques sont une augmentation du volume des ventriculaires latéraux, associée à une diminution du volume des structures temporolimbiques (hippocampe/amygdale et parahippocampe) et corticales dans les régions frontotemporales. La réduction du volume cérébral est estimée à 3 % par rapport aux témoins et concerne essentiellement la substance grise [58]. De manière moins reproductible, d'autres anomalies ont également été mises en évidence, telles que la perte de l'asymétrie physiologique, des anomalies de taille et de forme du corps calleux. Des anomalies de volume et de structure de la substance blanche sont également retrouvées notamment par les techniques de *diffusion tensor imaging* (DTI).

Dans une perspective étiopathogénique, une des questions qui se pose face à l'existence de ces anomalies neuroradiologiques est celle de leur évolutivité temporelle. Schématiquement, cela revient à déterminer si ces anomalies préexistent à l'émergence du trouble, sont statiques, et donc correspondent à des modifications structurelles séquellaires de perturbations précoces du neurodéveloppement. Ou si, inversement, ces anomalies sont évolutives, s'aggravent au fil du temps, ce qui attesterait de l'existence d'un processus neurodégénératif, tel que celui qui est en œuvre par exemple dans la maladie d'Alzheimer. Pour tenter de répondre à cette question, plusieurs types d'études ont été utilisés.

Premier épisode psychotique

Tout d'abord, les études pratiquées chez des patients présentant un premier épisode visent à déterminer si des anomalies neuroradiologiques peuvent être mises en évidence dès le début de la maladie. Les études réalisées à ce jour montrent de manière consensuelle que des anomalies structurelles sont effectivement présentes dès le début des troubles, même si les résultats divergent sur la localisation et l'intensité des anomalies.

Par exemple, une méta-analyse de vingt-sept études d'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) montre que les patients souffrant d'un premier épisode de schizophrénie présentent une réduction de la substance grise dans le thalamus, la région amygdalienne gauche, l'insula et le cingulaire antérieur [10]. Ces anomalies sont comparables à celles mises en évidence chez les patients dont la maladie évolue de manière chronique, même si les anomalies corticales sont plus diffuses chez ces derniers. La seule exception est la réduction de volume des noyaux caudés antérieurs, présente exclusivement dans la schizophrénie débutante. Ces études étayent donc l'hypothèse selon laquelle les anomalies structurelles apparaissent très tôt dans l'évolution de la maladie, voire préexistent à l'apparition des symptômes. Cependant, l'interprétation de ces résultats est limitée par le fait que le début des troubles coïncide rarement avec la date de premier contact psychiatrique. Ces anomalies structurelles précoces mises en évidence par des études transversales pourraient donc attester de l'existence d'un processus évolutif en œuvre depuis le début de la phase prodromique, et non pas de séquelles neurodéveloppementales.

Études longitudinales

Un deuxième type d'étude consiste à évaluer de manière prospective l'évolutivité des anomalies structurelles en pratiquant des examens neuroradiologiques itératifs à plusieurs années d'intervalle chez un même groupe de patients. La plupart des études, notamment les plus anciennes, ne mettent pas en évidence d'évolutivité des anomalies structurelles [34]. Ces études se heurtent toutefois à de nombreuses limites méthodologiques, notamment celles liées à la faiblesse des effectifs et à l'hétérogénéité des échantillons incluant des patients à des stades évolutifs différents.

Les résultats d'études récentes ciblées sur les premières années d'évolution du trouble suggèrent que les réductions de volume cérébral s'aggravent pendant cette période. Ainsi, une étude a été réalisée par Pantelis et ses collaborateurs en 2003 [34] sur des personnes recrutées dans le centre PACE (*Personal Assessment and Crisis Evaluation*) à Melbourne (Australie). Le devenir clinique de personnes à très haut risque de trouble psychotique, par exemple parce qu'elles présentaient des symptômes psychotiques atténués, a été évalué de manière prospective afin d'observer la transition vers un trouble psychotique avéré. Une première IRM a été réalisée lors de l'inclusion, alors qu'aucun patient ne présentait de trouble psychotique. Comparativement aux personnes à haut risque qui n'ont pas présenté un trouble psychotique au cours de l'évolution (témoins), les patients qui ont ultérieurement débuté un trouble psychotique avaient, avant le début du trouble et avant toute prise de traitement antipsychotique, une

réduction de la substance grise dans quatre régions cérébrales :

– la région médio-temporale droite, incluant l'hippocampe et le cortex parahippocampique ;

– la région temporo-latérale droite, incluant le gyrus temporal supérieur et la région temporale ;

– la région frontale inférieure droite, incluant la portion orbitale du gyrus frontal inférieur et les parties adjacentes de l'insula et des ganglions de la base ;

– la région cingulaire, incluant de manière bilatérale le gyrus cingulaire antérieur et postérieur.

Une nouvelle IRM a été pratiquée après au moins douze mois de suivi. Les personnes ayant développé un trouble psychotique présentaient par rapport aux témoins des pertes de substance grise dans le gyrus cingulaire de manière bilatérale, dans le gyrus parahippocampique gauche, dans le gyrus fusiforme gauche et dans le cortex orbito-frontal gauche.

Une autre étude conduite par ce même groupe de recherche a confirmé ces résultats [43]. Elle montre que les sujets à haut risque qui évoluent vers un trouble psychotique ont, de même que les sujets présentant un premier épisode, une perte progressive de substance grise (environ 2 à 6 % par an) dans la région temporale supérieure. Pour mémoire, cette zone inclue notamment les régions corticales contrôlant le langage, et de nombreuses études suggèrent son implication dans la physiopathologie des symptômes psychotiques positifs. Dans cette étude, une corrélation a été mise en évidence entre la réduction de substance grise et la sévérité des symptômes délirants chez les patients présentant un premier épisode.

Par ailleurs, d'autres études se sont centrées sur l'évolutivité des anomalies structurelles chez des personnes présentant une schizophrénie chronique. Une revue de la littérature a été conduite sur onze études longitudinales, avec deux IRM ou CT-scan réalisés à au moins deux ans d'intervalle chez des patients dont la durée de la maladie allait de 5 à 21 ans [20]. Cette étude montre que la perte de tissu cérébral chez les patients (–0,5 %/an) est deux fois plus importante que celle observée chez les témoins (–0,2 %/an), soit environ 3 % de perte cumulative en vingt ans. Cette perte est plus prononcée dans les lobes frontaux et temporaux, et concerne essentiellement la substance grise. En corollaire, ces études mettent en évidence une augmentation progressive du volume ventriculaire. Les données concernant les relations structure-fonction sont plus équivoques.

Certaines études suggèrent que la perte de substance est associée à un mauvais pronostic et est plus marquée chez les patients présentant plus de symptômes négatifs et de détérioration cognitive, mais les résultats sont contradictoires. Ainsi, d'autres études observent une discordance entre les données de l'imagerie cérébrale montrant une progression des anomalies et celles de l'évolution clinique avec une amélioration symptomatique [55].

Synthèse

Au total, les données d'imagerie cérébrale actuellement disponibles montrent de manière indiscutable que les personnes souffrant de schizophrénie présentent des anomalies de la structure cérébrale à type de perte de substance grise, notamment dans les régions temporales. Il est également incontestable que ces anomalies sont présentes dès le début de la maladie, et notamment qu'elles préexistent à la mise en place du traitement.

Sur la base de ces arguments, l'hypothèse qui a prévalu pendant les premières décennies suivant l'introduction des techniques d'imagerie cérébrale était que ces anomalies structurelles attestaient de perturbations précoces du neurodéveloppement. Selon cette hypothèse, l'imagerie cérébrale mettait en évidence a posteriori lors de l'apparition des symptômes cliniques les séquelles cicatricielles et non évolutives d'événements survenant pendant la période périnatale. Ces événements pouvant être des facteurs environnementaux perturbant le neurodéveloppement (complications obstétricales, infection virale, etc.) et/ou des anomalies neurodéveloppementales de déterminisme génétique.

Cette hypothèse a été rapidement contestée sur la base d'études éparses suggérant que ces lésions étaient évolutives [9]. Les arguments susceptibles de remettre en cause une explication strictement neurodéveloppementale sont depuis quelques années plus solides. Comme nous l'avons vu, plusieurs études récentes suggèrent que ces anomalies sont évolutives, avec une perte de substance progressive. Les structures cérébrales les plus impliquées dans ce processus évolutif restent encore mal déterminées car les résultats des études disponibles ne sont pas totalement concordants [9]. Les caractéristiques temporelles du processus pathologique entraînant la perte progressive de substance cérébrale restent également mal connues. S'il existe, ce processus ne serait pas linéaire, mais pourrait être

particulièrement marqué dans les premiers stades évolutifs (phase prodromique et premier épisode). Il pourrait persister, mais avec une intensité moindre, dans la phase chronique de la maladie. Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans ce processus neurodégénératif pourraient être de type neurotoxique [27 , 30].

En l'état actuel des connaissances, il n'est pas totalement exclu que les résultats mettant en évidence une évolutivité des anomalies structurelles soient en partie artéfactuels. Ils pourraient ainsi être liés à des facteurs tels que l'usage d'alcool ou de toxiques, des changements métaboliques ou hormonaux, voire à l'impact des médicaments psychotropes [55]. En particulier, l'exposition aux antipsychotiques pourrait entraîner une perte tissulaire, ainsi que le suggèrent les résultats d'une méta-analyse [32]. Une étude récente portant sur la cohorte IOWA *Longitudinal study* incluant des patients présentant une schizophrénie débutante a évalué l'impact respectif de la durée de la maladie, de sa sévérité, du traitement antipsychotique et l'abus de substance sur l'évolutivité des anomalies neuroradiologiques [19]. La dose cumulée d'antipsychotiques prédit de manière indépendante des trois autres facteurs une réduction de substance blanche et de substance grise, ainsi qu'une augmentation du volume ventriculaire. Ainsi, l'évolutivité des anomalies cérébrales dans la schizophrénie pourrait être la traduction d'un processus iatrogène plutôt que celle d'un processus neurodégénératif.

Plusieurs auteurs insistent sur la nécessité de prendre en compte la plasticité neuronale dans l'interprétation des données d'imagerie cérébrale mettant en évidence une évolutivité des anomalies structurelles [30, 38, 55]. Les changements observés pourraient être des processus adaptatifs à la maladie. Ainsi, un environnement hypostimulant, le statut de malade chronique, les pathologies comorbides pourraient entraîner une réduction des stimulations neuronales et une réduction des connexions synaptiques. Ces changements ne seraient ainsi pas liés à un processus dégénératif et seraient donc susceptibles d'être réversibles [55]. Il a ainsi été montré par des études longitudinales que la taille des ventricules pouvait augmenter, se réduire, puis augmenter à nouveau, le tout en quelques mois [38]. De plus, ces changements ne doivent pas obligatoirement être interprétés comme attestant d'un processus délétère. Comme nous l'avons déjà souligné, une aggravation des anomalies morphologiques peut être contemporaine d'une amélioration clinique [9, 55].

Arguments histopathologiques

Contexte

Les recherches histopathologiques permettent d'explorer en post-mortem la structure cérébrale à l'échelon microscopique, à la recherche d'anomalies de l'architecture tissulaire et cellulaire. Les premiers travaux anatomopathologiques dans la schizophrénie (ou plus exactement dans la démence précoce) datent de la fin du XIXe siècle [18]. Alzheimer mettait ainsi en évidence en 1897 une perte neuronale et une augmentation du tissu fibreux dans le cortex cérébral de patients souffrant de cette maladie. Depuis, les études histopathologiques se sont multipliées pendant la première moitié du XIXe siècle, révélant des anomalies diverses et variées, sans toutefois parvenir à identifier de modifications tissulaires spécifiques. L'intérêt pour ce type de recherche a largement régressé après la découverte des neuroleptiques et l'essor de l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie. D'éminents spécialistes ont même pu déclarer dans les années cinquante que la poursuite de ces études était injustifiée, puisqu'à l'évidence, on ne mettrait jamais en évidence d'anomalies de la structure cérébrale dans la schizophrénie. Dans cette même perspective, la schizophrénie a été qualifiée par Plum au début des années soixante-dix de « pierre tombale des anatomopathologistes » (*graveyard of neuropathologists*) [18].

Ces études, qui étaient donc tombées en relative désuétude depuis les années cinquante, ont connu un nouvel essor suite aux résultats des études neuroradiologiques. La mise en évidence d'anomalies structurelles macroscopiques par les techniques d'imagerie cérébrale entraîne en effet la question de leurs corrélats histopathologiques. Ce champ de recherche est complexe, et se heurte à de nombreuses limites méthodologiques, inhérentes à toutes les études post-mortem. Les effectifs sont le plus souvent très réduits, les techniques utilisées (par exemple pour le comptage des neurones) peuvent entraîner des variations importantes dans les résultats, l'impact des médicaments et autres expositions à des facteurs environnementaux est difficile à contrôler, etc.

Au terme d'une centaine d'années de recherches anatomopathologiques dans la schizophrénie, on pourrait résumer de manière caricaturale les résultats de ces études en affirmant que si des anomalies histopathologiques majeures et typiques existaient, elles auraient déjà été identifiées. Les données actuellement disponibles mettent en évidence plusieurs types d'anomalies

discrètes, rarement reproductibles d'une étude à l'autre, avec des résultats parfois contradictoires. Le contraste entre le niveau macro-anatomique, où les données sont relativement solides et reproductibles, et le niveau histologique, où l'incertitude règne, est donc particulièrement saisissant.

Pour tenter de synthétiser les données hétérogènes des études histopathologiques récentes, les questions principalement abordées par ces études dans une perspective étiopathogénique portent d'une part sur les caractéristiques des anomalies cellulaires sous-tendant les anomalies morphologiques macroscopiques, et d'autre part sur l'évolutivité des anomalies histopathologiques.

Nombre, structure et localisation des neurones

La perte de substance grise mise en évidence par l'imagerie cérébrale pourrait être liée à une diminution du nombre de neurones et/ou à une diminution du neuropile (incluant les axones, les dendrites et les terminaisons pré- et post-synaptiques). Si quelques études montrent une diminution du nombre de cellules pyramidales dans les zones corticales frontotemporales et cingulaires antérieures, ce résultat n'est pas confirmé par la plupart des études [13, 15].

D'autres études mettent en évidence des anomalies de la structure des neurones, telles qu'une diminution de la taille du corps cellulaire et des dendrites, une réduction du nombre d'épines et de terminaisons dendritiques. Les anomalies au niveau des connexions synaptiques ont également été identifiées, telles qu'une diminution de la densité des synapses axo-dendritiques, ou des modifications de l'arborisation dendritique, avec par exemple une augmentation des connexions entre certaines couches du cortex ou des connexions aberrantes.

Des travaux révèlent l'existence d'une désorientation des cellules pyramidales de l'hippocampe, ou des anomalies de la répartition des neurones au sein des différentes couches corticales [11, 18]. Ces ectopies neuronales ont surtout été mises en évidence au niveau du cortex entorhinal, qui est une zone essentielle pour les connexions de l'hippocampe avec les autres structures corticales et sous-corticales. Il faut toutefois noter que la spécificité topographique de ces ectopies neuronales est probablement relative, puisqu'elles peuvent être retrouvées dans d'autres régions corticales, en particulier au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral. Ces ectopies neuronales pourraient être liées à des perturbations de la migration des neurones au cours de l'embryogenèse. Pour mémoire, les neuroblastes, qui sont les cellules précurseurs des neurones, se forment à proximité des ventricules. Puis, ils migrent des régions périventriculaires vers les régions corticales au deuxième trimestre de gestation. Pour cela, ils s'accrochent via des molécules adhésives de surface à des tuteurs constitués de fibres gliales alignées de manière radiaire. Le neuroblaste migre le long de la fibre, se détache, et établit des connexions quand il parvient à sa destination finale. Ont également été identifiées des anomalies de localisation des neurones interstitiels de la substance blanche sous-corticale qui guident les neurones lors de leur migration physiologique pour qu'ils se localisent correctement.

Évolutivité des anomalies histopathologiques

Pour mémoire là encore, les cellules gliales (microglie, oligodendrocytes, astrocytes) jouent un rôle central au cours du neurodéveloppement notamment lors de la phase de migration, et ultérieurement dans la trophicité neuronale. Un des aspects essentiel des recherches histopathologiques consiste à déterminer si les anomalies cyto-architecturales mises en évidence dans la schizophrénie s'associent ou non à une gliose [41]. Schématiquement, les lésions cérébrales entraînent une réaction rapide de la microglie, puis une réaction astrocytaire plus lente et persistante, caractérisée par une hyperplasie, une hypertrophie et une augmentation de l'immunoréactivité pour la GFAP (*glial fibrillary acidic protein*). Cette réaction peut persister indéfiniment sous la forme de tissu cicatriciel. L'enjeu en termes étiopathogénique est que des lésions (au sens large du terme) cérébrales lors du neurodéveloppement précoce ne génèrent pas de réaction gliale, tandis que les processus neurodégénératifs ou des lésions traumatiques plus tardives entraînent la formation de gliose.

La quasi-totalité des travaux anatomopathologiques réalisés au cours des dernières décades ne mettent pas en évidence de gliose dans la schizophrénie, voire même une diminution du nombre de cellules gliales [41]. La réduction du nombre de cellules gliales pourrait perturber les processus de myélinisation et entraîner des dysconnexions neuronales [15]. À noter toutefois que des résultats contradictoires sont fournis par d'autres études, notamment celles réalisées sur des populations présentant une schizophrénie à début tardif ou chez des sujets décédés par suicide.

Synthèse

Les anomalies histopathologiques identifiées à ce jour dans la schizophrénie suggèrent l'existence de *perturbations de la migration, de la structure et de la connectivité neuronale*. Les arguments en faveur d'une perte neuronale sont relativement restreints, tout au moins, si perte il y a, elle est probablement modérée et localisée. Inversement, ceux en faveur d'une absence de réaction gliale sont relativement consistants.

Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la perte de substance cérébrale macroscopique restent donc à ce jour largement spéculatifs. L'absence de réaction gliale associée à une désorganisation des connexions interneuronales et à des anomalies de localisation des neurones plaident en faveur de perturbations du neurodéveloppement. Dans cette perspective, les anomalies identifiées seraient séquellaires d'un processus lésionnel précoce survenu pendant la période périnatale, tel que par exemple une infection virale *in utero* ou des lésions hypoxiques consécutives à des complications obstétricales. Elles pourraient également être secondaires à des perturbations du neurodéveloppement d'origine génétique ou liées à des interactions gène-environnement.

Cependant, l'absence de gliose ne permet pas d'exclure de manière formelle l'existence d'un processus évolutif avec perte neuronale progressive. Ainsi, une dysrégulation des mécanismes apoptotiques pourrait être impliquée dans la pathophysiologie des anomalies structurelles dans la schizophrénie [15]. Là encore pour mémoire, l'apoptose est un processus physiologique de mort cellulaire. Au cours du neurodéveloppement, la moitié des neurones disparaissent par apoptose, qui est régulée entre autres par des protéine caspases, et détectée par des marqueurs de fragmentation d'ADN. L'apoptose diffère de la nécrose, car elle n'est pas associée à une réaction inflammatoire, et donc n'entraîne pas de gliose. Des études montrent que le taux d'apoptose est diminué dans la schizophrénie, ce qui pourrait entraîner la survie de neurones qui devraient être éliminés. Cependant, ces neurones survivant pourraient être anormaux du fait d'une apoptose non létale, ce qui pourrait entraîner des altérations synaptiques ou dendritiques sans mort cellulaire. La diminution du neuropile liée à cette activité apoptotique incomplète pourrait expliquer la réduction de substance grise observée macroscopiquement [29]. À noter que d'autres études montrent une activité apoptotique augmentée localement dans la schizophrénie.

De même, un hypofonctionnement des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDAR), qui a pour conséquence une augmentation de la transmission glutamatergique et cholinergique, peut également entraîner par des mécanismes neurotoxiques une perte neuronale sans gliose [13]. De manière spéculative, certains auteurs postulent qu'un tel processus neurotoxique pourrait exister et/ou être plus intense lors du début des troubles.

Au total, les données histopathologiques actuellement disponibles étayent l'hypothèse selon laquelle des perturbations du neurodéveloppement sont impliquées dans l'étiopathogénie de la schizophrénie, entraînant notamment des anomalies de la connectivité neuronale. L'existence d'un processus évolutif générateur de perte de substance par apoptose ou neurotoxicité, notamment lors de la phase d'entrée dans la maladie, ne peut être exclut de manière formelle, mais demeure largement spéculatif en l'état actuel des connaissances [32, 55].

ARGUMENTS MORPHOLOGIQUES

Anomalies physiques mineures

Les anomalies physiques mineures sont des dysmorphies subtiles, le plus souvent sans conséquences fonctionnelles et esthétiques, qui concernent essentiellement la sphère crânio-encéphalique et les extrémités. Parmi la très longue liste des dysmorphies étudiées, on peut citer par exemple des anomalies de la forme des yeux (hypertélorisme, épicanthus…), du palais (ogival, fente palatine…), des oreilles (hypoplasie des lobes, lobes adhérents), des mains (clinodactylie ou incurvation du cinquième doigt, ongles malformés…), des pieds (syndactylie ou accolement des orteils, large espace entre les premier et deuxième orteils…). Les anomalies physiques mineures peuvent être de déterminisme génétique et/ou environnemental. Ainsi, elles sont associées à des maladies chromosomiques ou génétiques dont elles constituent des marqueurs morphologiques (par exemple trisomie 21). Elles peuvent également être la conséquence d'exposition intra-utérine à des facteurs environnementaux (par exemple syndrome d'alcoolisation fœtale).

La recherche d'anomalies physiques mineures chez les personnes souffrant de schizophrénie se justifie par le fait qu'elles constituent des marqueurs morphologiques de perturbations du développement intra-utérin [8]. En fonction de la zone corporelle concernée, dont

le développement correspond à une période précise au cours de l'ontogenèse, il est possible de dater la période où des perturbations neurodéveloppement seraient survenues. Les études montrent de manière reproductible que les personnes souffrant de schizophrénie présentent plus fréquemment des anomalies physiques mineures que les personnes indemnes de ce trouble [53]. La topographie de ces anomalies ne permet pas d'identifier de région corporelle spécifiquement atteinte, ni d'anomalies spécifiques, puisqu'elles sont retrouvées de manière diffuse, même si les plus fréquemment identifiées sont les dysmorphies buccales. Dans une perspective étiopathogénique, il n'est donc guère possible de conclure à l'existence d'une période critique au cours du développement. À noter toutefois la fréquence élevée des anomalies palatines, dont la formation se déroule entre les neuvième et quinzième semaines de gestation, et qui orientent vers des perturbations au cours du deuxième trimestre. Concernant le caractère familial des anomalies physiques mineures, les études conduites chez les apparentés de personnes souffrant de schizophrénie et les études de jumeaux fournissent des résultats contradictoires, et leurs résultats suggèrent que des facteurs environnementaux ou épigénétiques sont en cause [8].

En synthèse, la fréquence élevée des anomalies physiques mineures chez les personnes souffrant de schizophrénie étaye indirectement l'hypothèse de perturbations du neurodéveloppement dans cette pathologie. Toutefois, à ce jour, aucun lien pathophysiologique n'a pu être identifié entre la présence de ces anomalies et la survenue d'un trouble psychotique. Les anomalies physiques mineures doivent être considérées en l'état actuel des connaissances comme des marqueurs totalement aspécifiques de perturbations du développement, qui n'ont aucune valeur prédictive à l'échelon individuel, tant en termes d'identification de sujets à risque que de pronostic chez les personnes souffrant de schizophrénie.

Anomalies des dermatoglyphes

L'étude des dermatoglyphes dans la schizophrénie repose sur des arguments globalement similaires à ceux évoqués pour les anomalies physiques mineures. Les dermatoglyphes se forment au cours du deuxième trimestre de vie intra-utérine. Quand leur développement est terminé, les dessins des crêtes et plis épidermiques, spécifiques d'un individu, demeurent inchangés tout au long de la vie. Ainsi, ils se reproduisent à l'identique en cas de lésion cutanée. Ces dessins sont donc considérés comme des marqueurs « fossiles » du développement fœtal, car les modifications mises en évidence à l'âge adulte attestent d'événements survenus pendant la période prénatale. La peau et le système nerveux ayant une origine ectodermique commune, et la période de formation des dermatoglyphes coïncidant avec des périodes clés du neurodéveloppement, les dermatoglyphes ont été étudiés dans la schizophrénie comme des marqueurs indirects de perturbations intra-utérines du neurodéveloppement [1]. Les études ont mis en évidence des anomalies quantitatives, telles qu'une réduction du nombre de crêtes digitales et palmaires, et en particulier du nombre de crêtes dans le second espace interdigital palmaire (*a-b ridge count,* basé sur l'estimation du nombre de crêtes entre les points triradiaux a et b situés à la base de l'index et du majeur). L'asymétrie fluctuante, c'est-à-dire l'existence de différences physiologiques des dermatoglyphes entre les deux mains, est plus marquée chez les personnes souffrant de schizophrénie. Des anomalies qualitatives ont également été retrouvées, telles que des dissociations des crêtes et des anomalies des plis palmaires. Des études conduites sur des jumeaux monozygotes discordants pour le diagnostic de schizophrénie ont montré que leurs dermatoglyphes diffèrent davantage que ceux de jumeaux monozygotes tous deux indemnes de ce trouble. Ces études indiquent que les personnes souffrant de schizophrénie ont été plus fréquemment exposées que les témoins à des événements intra-utérins modifiant le développement des dermatoglyphes, événements qui pourraient également perturber le neurodéveloppement au cours du deuxième trimestre de grossesse. Ces études ne permettent pas de préjuger du type d'événement en question, mais les études chez les jumeaux monozygotes suggèrent que des facteurs environnements seraient plus probablement en cause.

Arguments développementaux : antécédents infantiles

Contexte et aspects méthodologiques

La schizophrénie est classiquement considérée comme un trouble survenant chez un adolescent ou un adulte jeune jusqu'alors indemne de troubles

psychologiques ou comportementaux, et dont le développement pendant l'enfance s'est déroulé sans particularité notable. Effectivement, le plus souvent, il n'est pas possible d'identifier dans l'enfance des personnes souffrant de schizophrénie des anomalies marquées du développement psychomoteur ou des troubles importants du comportement qui aient pu alerter la famille, les enseignants ou les médecins. La schizophrénie de l'adolescent ou de l'adulte jeune ne s'inscrit que très rarement dans le prolongement d'un trouble psychiatrique dûment authentifié dès l'enfance.

Dans la perspective de l'hypothèse neurodéveloppementale de la schizophrénie, il est essentiel d'explorer si des lésions séquellaires d'anomalies du neurodéveloppement sont totalement latentes pendant l'enfance. Ce type d'étude se heurte à de nombreuses limites méthodologiques. Notamment, les biais de mémorisation sont importants si le recueil d'informations est basé sur une méthode rétrospective auprès des parents de personnes présentant une schizophrénie. Aussi, seules les études de cohorte avec recueil prospectif des informations pendant l'enfance permettent d'obtenir des informations valides sur les antécédents infantiles. On peut schématiquement distinguer deux grands types de cohorte [5]. Historiquement, les premières études de cohortes ont porté sur des enfants dits à haut risque génétique, dont au moins un apparenté de premier degré est affecté par le trouble. Il s'agit d'identifier si les personnes qui développeront ultérieurement une schizophrénie diffèrent dès l'enfance de ceux qui ne présentent pas un tel trouble à l'âge adulte. Ce sont des études très longues (plusieurs décennies), portant sur une population non représentative, car la plupart des personnes souffrant de schizophrénie n'ont pas de parents affectés.

L'autre méthode repose sur l'étude de cohortes issues de la population générale [56]. Du fait de la faible incidence du trouble en population générale et de la longueur du suivi nécessaire, il n'est pas possible de concevoir une étude de cohorte spécifiquement dédiée à l'étude des antécédents infantiles dans la schizophrénie. Les études reposant sur cette méthode sont basées sur des analyses dites secondaires de données collectées dans des cohortes dont les objectifs initiaux n'avaient aucun lien avec la schizophrénie. Il s'agit le plus souvent de cohortes initiées par des pédiatres et des spécialistes de santé publique dont les objectifs étaient d'identifier des facteurs prédictifs du développement infantile. Des cohortes de naissance ont ainsi été constituées dans les pays anglo-saxons et scandinaves, qui ont toujours été précurseurs concernant la préoccupation pour les questions de santé publique et la capacité à investir et mettre en œuvre des programmes de recherche dans ce domaine. Schématiquement, une cohorte de naissance repose sur l'inclusion de tous les enfants nés lors d'une période donnée, avec l'objectif initial d'évaluer leur développement pendant l'enfance, et dont le suivi se prolonge ultérieurement pendant des décennies. Par exemple, les premières cohortes de ce type ont été réalisées au Royaume-Uni, avec inclusion de tous les enfants nés en Angleterre, Écosse et Pays de Galles une semaine de mars. L'intérêt majeur de ces cohortes en population générale réside dans le fait que sont disponibles des évaluations prospectives, avec un recueil le plus souvent très complet sur les caractéristiques de santé et d'environnement de l'enfant. Leur limite est que l'objectif initial n'étant pas l'étude de la schizophrénie, les analyses secondaires sur ces bases de données ne peuvent être réalisées que sur les paramètres évalués au cours du développement, qui n'ont pas été choisis pour cet objectif, et dont la méthode de mesure n'est pas toujours standardisée. L'identification des personnes développant une schizophrénie repose soit sur l'utilisation des registres d'hospitalisation en psychiatrie, soit sur des entretiens diagnostiques menés à l'âge adulte.

Nous passerons ici en revue les résultats des études de cohorte portant sur les déviances développementales dans les sphères psychomotrices et cognitives. Les résultats concernant les symptômes comportementaux et (pré-) psychotiques seront évoqués plus loin.

Cohortes d'enfants à haut risque génétique

Nous évoquerons ici brièvement ce type d'études, qui portent le plus souvent sur des petits effectifs, et dont les résultats sont, comme nous l'avons déjà souligné, difficilement généralisables.

La première étude de ce type a été initiée par Barbara Fish et ses collaborateurs en 1952 dans le cadre de la *New York Infant Developmental Study* [12]. Des enfants de mères souffrant de schizophrénie et des enfants de mères indemnes de ces troubles ont été inclus à la naissance et suivis jusqu'à l'âge de 27-34 ans. Sur la base de ces observations portant sur des effectifs réduits (12 enfants dans chaque groupe), les auteurs ont identifié des perturbations de la croissance, du tonus musculaire, des compétences

visuomotrices, proprioceptives, attentionnelles et cognitives. Ce syndrome qualifié de « pandysmaturation » serait sous-tendu par un défaut d'intégration neuronale.

Une étude comparable est la *Jerusalem Infant Developmental Study* initiée en 1973, avec un suivi de la naissance à l'adolescence, qui a également mis en évidence des perturbations du développement psychomoteur et cognitif dès les premières années de vie chez les enfants de parents souffrant de schizophrénie [5].

Les autres études d'enfants à haut risque génétique (*New-York High Risk Project, Israeli High Risk Project, Copenhaguen High Risk Study,* etc.) ont débuté alors que les enfants étaient âgés d'une dizaine d'années. Elles portent essentiellement sur l'identification de facteurs prédictifs de la survenue d'un trouble chez les enfants à haut risque, et ne sont donc pas directement en relation avec le sujet abordé ici, qui se situe dans une perspective non pas prédictive mais étiopathogénique.

Cohortes de naissance en population générale

Cohortes de naissance au Royaume-Uni

Les deux premières études portant sur des cohortes de naissance ont été publiées en 1994 par les équipes de Murray et Crow [5]. Jones et al. ont utilisé les données de la *Medical Research Council National Survey of Health and Development* (mars 1946 *British Birth Cohort*), avec plus de 5 000 enfants ayant eu onze évaluations entre la naissance et l'âge de 16 ans. Les enfants qui présenteront ultérieurement une schizophrénie apprennent à marcher plus tardivement, ont plus souvent des difficultés dans l'acquisition du langage. Au niveau cognitif, ils ont de moins bonnes performances verbales, non verbales et en mathématiques. L'étude conduite par Done et al. à partir de la *National Child Development Study* (mars 1958) repose essentiellement sur des évaluations à l'âge de 7 et 11 ans chez 15 000 enfants. Les enfants qui présenteront ultérieurement une schizophrénie ont plus souvent des problèmes de coordination, des perturbations de la latéralisation, des plus mauvaises performances dans les compétences verbales, non verbales, en lecture, mathématiques, etc.

Cohortes de naissance finlandaises

La *Northern Finland Birth Cohort* a évalué de manière prospective jusqu'à l'âge de 35 ans 12 000 enfants nés en 1966 [5]. Une relation linéaire a été mise en évidence entre le délai d'acquisition des grandes étapes du développement psychomoteur (station debout, marche, langage, contrôle sphinctérien) et le risque de schizophrénie. Un mauvais niveau de performance scolaire est également associé à un risque accru de schizophrénie [5].

L'*Helsinki 1951-1960 Birth Cohort* est une étude cas-témoin nichée dans la cohorte de tous les enfants nés à Helsinki entre 1951 et 1960 [5]. Elle repose sur l'étude des dossiers scolaires entre l'âge de 7 à 11 ans de 400 personnes présentant une schizophrénie et de 400 témoins indemnes de ce trouble appariés sur l'année de naissance. Les enfants des deux groupes ne diffèrent pas en termes de performances scolaires à l'âge de 11 ans, mais ceux qui développent une schizophrénie sont moins susceptibles d'être orientés vers des études supérieures. Les futurs patients sont moins performants en sport et en travaux manuels, suggérant la fréquence plus élevée de déficits de coordination motrice dans ce groupe.

Cohorte de naissance nord-américaine

Le *National Collaborative Perinatal Project* (cohorte de Philadelphie) repose sur l'inclusion de plus de 9 000 enfants nés à Philadelphie entre 1959 et 1966, suivis jusqu'à l'âge de 32 ans [56]. Une évaluation du développement psychomoteur a été faite à 8 mois, 4 ans et 7 ans. Des mouvements anormaux (athétosiques, tics, tremblements) sont plus fréquents à l'âge de 4 ans et 7 ans chez les enfants qui présenteront ultérieurement une schizophrénie. Ces enfants ont également plus souvent des troubles de la coordination motrice et du langage à 7 ans. Au niveau cognitif, le risque de schizophrénie est d'autant plus élevé que le QI est bas à 4 ans et 7 ans.

Cohorte de naissance néo-zélandaise

La *Dunedin Multidisciplinary Health and Developmental Survey* a débuté en 1972-1973 à Dunedin, avec l'inclusion de 1 073 enfants évalués six fois entre 3 et 13 ans, et suivis jusqu'à l'âge de 26 ans [5]. Au niveau psychomoteur et cognitif, les personnes avec un trouble

psychotique (schizophréniforme) à l'âge adulte avaient plus de troubles du langage et neuromoteurs entre 3 et 9 ans, et de plus mauvais performances au score de QI à toutes les évaluations entre 3 et 11 ans.

Synthèse

Les études de cohorte conduites chez les enfants à haut risque génétique et en population générale montrent de manière reproductible que lorsque l'on explore de manière prospective le développement psychomoteur et le comportement social des enfants qui présenteront ultérieurement une schizophrénie, il est possible de mettre en évidence dès les premières années de vie des déviations subtiles de plusieurs indices psychomoteurs et comportementaux. Il s'agit de déviations infracliniques, mises en évidence à l'échelon d'un groupe, et le plus souvent sans caractère pathologique à l'échelon individuel (par exemple, le « retard » d'acquisition de la marche est d'un mois en moyenne chez les personnes souffrant de schizophrénie par rapport aux témoins).

Les marqueurs développementaux identifiés sont nombreux et relativement peu spécifiques. Au niveau psychomoteur, il s'agit principalement d'un âge plus tardif d'acquisition des étapes clés du développement et de troubles de la coordination motrice. Des troubles du langage sont identifiés dans toutes les études, mais avec des profils différents d'une étude à l'autre (délai d'acquisition, compréhension, expression). Au niveau cognitif, les enfants qui développeront ultérieurement une schizophrénie ont de moins bonnes performances dans plusieurs domaines, un QI en moyenne inférieur aux témoins, et plus de difficultés scolaires.

Ces marqueurs ont pour caractéristiques d'apparaître très précocement et d'être identifiables à tous les stades du développement infantile. Il semble exister une relation de type dose-effet entre l'intensité des déviations et le risque de schizophrénie, et ces anomalies ne sont pas identifiées exclusivement chez un sous-groupe de patients. Par exemple, la mise en évidence d'un score moyen de QI plus bas chez les enfants qui développeront ultérieurement une schizophrénie est liée au fait que la distribution des scores moyens de QI est déviée globalement vers la gauche, et non pas à l'existence d'un sous-groupe d'enfants avec un QI plus bas. Quelques études suggèrent une aggravation progressive de l'écart entre les sujets qui développeront une schizophrénie et les témoins, mais ce point reste controversé, notamment concernant l'évolutivité des déficits intellectuels [56].

Les liens physiopathologiques concernant le lien entre ces marqueurs développementaux infantiles et la survenue ultérieure d'une schizophrénie restent du domaine spéculatif. La mise en évidence de ces déviances étaye très fortement l'hypothèse neurodéveloppementale. En effet, même si leur traduction clinique reste très discrète pendant l'enfance, elles attestent de l'existence de perturbations très précoces du développement cérébral. L'exposition à des complications obstétricales ou à des caractéristiques parentales pourrait médier le lien entre déviances développementales et schizophrénie. En d'autres termes, l'association entre déviances développementales et schizophrénie pourrait être expliquée par le fait que les personnes souffrant de schizophrénie ont été plus fréquemment exposées à des facteurs de risque environnementaux de perturbations neurodéveloppementales. Cette hypothèse paraît peu vraisemblable, les études ayant pris en compte ces facteurs montrent que l'association déviances développementale-schizophrénie est indépendante de l'exposition à des facteurs de risque obstétricaux ou parentaux [5]. L'hypothèse retenue à ce jour est plutôt celle d'un déterminisme génétique, mais cette hypothèse reste à confirmer.

La place des déviances développementales dans l'histoire naturelle de la schizophrénie reste également hypothétique. Une première hypothèse est que ces déviances soient les premiers symptômes de la maladie ; sous l'effet pathoplastique de l'âge, des lésions séquellaires de perturbations neurodéveloppementales se traduiraient cliniquement dans la période prépubertaire essentiellement dans les sphères psychomotrices et cognitives. Dans le cadre de cette hypothèse, la marche clinique de la maladie suivrait ainsi un chemin prédéterminé depuis l'apparition de ces symptômes développementaux dès l'enfance jusqu'à l'émergence des symptômes psychotiques à l'adolescence. Une deuxième hypothèse est que ces déviations soient des marqueurs de vulnérabilité, attestant par exemple d'une vulnérabilité génétique pour le trouble, qui comme toute vulnérabilité s'exprimera ou non ultérieurement sous la forme d'un trouble avéré. Enfin, troisième hypothèse, ces déviances développementales pourraient être des facteurs de risque pour la schizophrénie, qui augmenteraient la probabilité de survenue de ce trouble en interagissant avec d'autres facteurs de risque environnementaux ou génétiques. Les différences entre les trois hypothèses peuvent paraître subtiles, mais elles renvoient à des modèles étiopathogéniques différents. La première

hypothèse s'inscrit dans un modèle déterministe du trouble ; schématiquement, celui-ci va survenir de manière inéluctable chez les enfants ayant des perturbations précoces du neurodéveloppement. Les deuxième et troisième hypothèses s'inscrivent dans des modèles probabilistes, selon lesquels les déviances comportementales n'évolueront vers un trouble psychotique que dans certaines conditions. On peut illustrer les différences entre ces hypothèses à partir de l'exemple des déficits cognitifs mis en évidence dès l'enfance. Selon la première hypothèse, il s'agit des symptômes inauguraux de la maladie, qui seront toujours présents au cours de l'évolution du trouble, dont les autres symptômes apparaissent progressivement du fait de l'interaction entre le processus pathologique et le développement cérébral physiologique. Selon la deuxième hypothèse, les déficits cognitifs sont des marqueurs de vulnérabilité (génétique) pour la schizophrénie, vulnérabilité qui s'exprimera ou non en fonction de paramètres génétiques et/ou épigénétiques et/ou environnementaux. Selon la troisième hypothèse, les personnes ayant des déficits cognitifs dans l'enfance, quel qu'en soit le déterminisme, et en particulier sans que ces déficits soient nécessairement en lien avec la vulnérabilité pour la schizophrénie, présentent un risque augmenté de développer des symptômes psychotiques, par exemple du fait de déficits dans les cognitions sociales. En l'état actuel des connaissances, la première hypothèse paraît peu vraisemblable. Le fait que des apparentés de premier degré présentent des déviances développementales comparables à celles des personnes souffrant de schizophrénie oriente vers la deuxième hypothèse (vulnérabilité génétique), mais sans exclure définitivement la troisième hypothèse (facteur de risque).

À un niveau clinique, il est important de souligner la relative spécificité diagnostique de ces marqueurs, dont la plupart peuvent être mis en évidence par les mêmes méthodes dans les antécédents de personnes présentant des troubles psychiatriques autres que des troubles psychotiques [56]. De plus, ces marqueurs développementaux sont fréquemment présents chez des sujets qui ne présenteront jamais aucun trouble psychiatrique. En l'état actuel des connaissances, leur exploration n'a donc d'intérêt que dans une perspective étiopathogénique. Elle n'a strictement aucune utilité à l'échelon individuel en termes de prédiction de risque ultérieur de développer un trouble [56].

Arguments cognitifs

Contexte

Les déficits cognitifs sont traités par ailleurs de manière exhaustive. Nous nous centrerons donc ici brièvement sur leurs aspects évolutifs. Les questions posées dans une perspective étiopathogénique sont schématiquement celles de leur préexistence à l'apparition des troubles, de leur intensité en début de maladie et de leur stabilité/aggravation ultérieure.

Déficits cognitifs préexistants à l'émergence du trouble

Cette question a déjà été abordée dans le paragraphe précédent, avec les données issues d'études de cohorte montrant que les personnes qui vont ultérieurement développer une schizophrénie présentent dès l'enfance plus de difficultés cognitives que les personnes ultérieurement indemnes de ce trouble.

Les études de cohorte ne résument toutefois pas les études ayant exploré le fonctionnement cognitif dans la phase prémorbide, c'est-à-dire avant l'apparition des premiers symptômes. Par exemple, dans une étude intitulée « La schizophrénie et le mythe du déclin intellectuel », l'équipe de Murray avait observé que le QI mesuré dans l'enfance chez des personnes souffrant de schizophrénie était identique à celui mesuré après le début de la maladie [39]. Une méta-analyse conduite sur 18 études intégrant une mesure du QI prémorbide a récemment montré que les personnes qui vont développer une schizophrénie ont en moyenne un QI inférieur à ceux des témoins [57]. L'écart entre futurs patients et témoins est très modeste, avec un déficit du QI moyen de l'ordre d'un demi-écart-type, sans prédominance marquée au niveau performance versus verbal. Ce déficit paraît (au vu des données disponibles limitées) relativement stable au cours du temps.

Déficits cognitifs au début de la maladie

Une méta-analyse portant sur 47 études incluant des patients présentant un premier épisode de schizophrénie a été conduite par l'équipe de Seidman [31]. Cette méta-analyse a porté sur plus de 2 000 patients âgés

en moyenne de 25 ans et un nombre comparable de témoins appariés sur l'âge et le sexe. Les personnes souffrant de schizophrénie débutante présentent par rapport aux témoins des déficits cognitifs modérés à importants dans dix domaines (taille d'effet moyenne allant de –0,6 à –1,2), en particulier au niveau de la mémoire verbale et de la fluence. Le déficit de QI est plus important entre les témoins et les patients lors du premier épisode que lors de la phase prémorbide, ce qui peut suggérer l'existence d'une détérioration entre ces stades.

Déficits cognitifs au cours de l'évolution

Une revue de la littérature portant sur les études longitudinales des performances cognitives chez des personnes souffrant de schizophrénie a été réalisée par Kurtz [25]. Cette synthèse de la littérature aboutit à deux principaux constats. Tout d'abord, les études longitudinales portant sur des cohortes de patients adultes (entre 20 et 65 ans) non institutionnalisés confirment que les patients présentent des déficits cognitifs par rapport aux témoins, mais que ces déficits ne sont pas évolutifs, voire même peuvent s'améliorer au cours du temps dans les études avec un test-retest espacé de plusieurs années. Ce résultat est confirmé par la méta-analyse précédemment citée [36], qui montre que le niveau de déficit est comparable au cours du premier épisode et lors des phases ultérieures, suggérant qu'à l'échelon du groupe, ces déficits présents dès le début de la maladie restent ultérieurement stables.

En revanche, le profil évolutif des déficits cognitifs est différent chez les personnes âgées institutionnalisées souffrant de schizophrénie. Les études effectuées dans ce sous-groupe de patients montrent que l'évolutivité des déficits cognitifs est supérieure à celle attendue chez des personnes âgées indemnes du trouble [25]. Un point important est qu'il n'existe presque pas d'études conduites chez des patients âgés souffrant de schizophrénie non institutionnalisés.

Synthèse

Les données actuellement disponibles sur l'évolutivité des déficits cognitifs dans la schizophrénie indiquent que des déficits préexistent à l'apparition des symptômes psychotiques, et peuvent être identifiés dès l'enfance. Une phase d'aggravation lors du début des troubles a été rapportée par quelques études longitudinales. Au décours du premier épisode, les déficits sont ensuite stables au cours de l'évolution, voire s'améliorent spontanément.

Il a été observé chez des patients âgés institutionnalisés une aggravation des déficits cognitifs supérieure à celle attendue lors du vieillissement physiologique. À noter cette aggravation des coïncidences dans quelques études avec l'apparition de dyskinésies tardives [25], suggérant que l'exposition cumulée aux neuroleptiques pourrait jouer un rôle à long terme dans l'aggravation des déficits cognitifs chez les patients âgés.

Au total, les études sur les déficits cognitifs fournissent des arguments en faveur de l'hypothèse neurodéveloppementale, qui seule permet de rendre compte de l'existence de déficit prémorbide et de leur relative stabilité ultérieure. Un processus neurodégénératif actif lors de la phase d'entrée dans la maladie ne peut être exclu. Dans tous les cas, ce processus, s'il existe, n'est que peu ou pas évolutif ultérieurement, car un tel processus serait incompatible avec une stabilité voire une régression spontanée des déficits. Les phénomènes d'aggravation observée chez les personnes âgées institutionnalisées pourraient être liés à un effet des neuroleptiques et/ou à une interaction entre le vieillissement physiologique et des lésions cérébrales séquellaires de perturbation du neurodéveloppement.

Arguments cliniques

Contexte et aspects méthodologiques

Dans une perspective étiopathogénique, la marche clinique de la maladie fournit des indices précieux sur la nature du processus pathologique sous-jacent. Nous passerons ici en revue les caractéristiques sémiologiques et évolutives de la schizophrénie qui peuvent apporter un éclairage sur la physiopathologie de ce trouble.

Pour cela, nous considérerons les phases successives de la maladie, en soulignant que le découpage de la maladie en différentes phases repose sur des limites arbitraires, puisque le passage d'une phase à l'autre est mal défini, par exemple entre la phase prémorbide et la phase prodromique, ou entre la phase prodromique et le premier épisode psychotique.

Phase prémorbide

La phase prémorbide peut être définie comme la période où la personne qui va ultérieurement développer une maladie est encore considérée comme indemne de tout trouble. Schématiquement, elle correspond à la période allant de la naissance à l'adolescence dans le cas de la schizophrénie. Au cours de cette période, des différences peuvent être mises en évidence entre les personnes qui vont ou non présenter ultérieurement un trouble, telles que celles évoquées précédemment dans les sphères du développement psychomoteur ou cognitif. Cependant, les signes et déviances observés chez ces personnes ne permettent pas de les catégoriser comme présentant un trouble psychiatrique. Comme nous l'avons précédemment souligné, la place de ces signes précoces dans la marche clinique de la maladie n'est pas claire. Il peut aussi bien s'agir des premiers symptômes du trouble que de marqueurs de vulnérabilité ou de facteurs de risque.

Les études de cohorte de naissance précédemment passées en revue se sont également intéressées à la survenue de symptômes dans les sphères comportementales et émotionnelles chez les personnes ayant développé une schizophrénie [5 , 56]. Dans la *British Birth Cohort* de 1946, ces personnes préfèrent les jeux solitaires dans la petite enfance, et sont plus anxieuses dans les situations sociales à l'adolescence. La *National Child Development Study* (mars 1958) montre que les garçons qui présenteront ultérieurement une schizophrénie ont plus souvent des problèmes de comportement social, avec plus d'agressivité, d'attitudes de prestance à l'égard des autres enfants, de problèmes de discipline et de difficultés de concentration. Les différences sont moins nettes pour les filles, qui sont identifiées par les enseignants comme étant plus repliées sur elles-mêmes à 11 ans. La *National Collaborative Perinatal Project* (cohorte de Philadelphie) retrouve qu'un mauvais ajustement social à l'âge de 7 ans est associé à un risque accru de schizophrénie. Les futurs patients ont également un nombre plus élevé de « comportements déviants » à l'âge de 4 et 7 ans (rires immotivés, stéréotypies, pleurs excessifs, écholalie, ongles rongés, succion du pouce…). Dans la *Dunedin Multidisciplinary Health and Developmental Survey*, les enfants qui développeront un trouble psychotique présentent plus fréquemment entre 5 et 11 ans des troubles internalisés et externalisés, ainsi qu'un isolement social et un rejet par les pairs. Cette étude a également montré que ces enfants répondaient plus fréquemment positivement à l'âge de 11 ans à quatre questions explorant les symptômes d'allure psychotique (« est-ce que d'autres personnes ont déjà lu vos pensées ? Avez-vous déjà reçu des messages qui vous étaient spécialement adressés à la télévision ou à la radio ? Avez-vous déjà pensé que des personnes vous suivaient ou vous espionnaient ? Avez-vous déjà entendu des voix que d'autres personnes ne pouvaient pas entendre ? »). Une autre cohorte de naissance non évoquée jusqu'alors, la *Mater University Study of Pregnancy*, a été conduite chez 7 000 enfants nés à Birsbane (Australie) entre 1981 et 1983 et suivis jusqu'à l'âge de 32 ans. Les adolescents qui rapportent à l'âge de 14 ans des symptômes hallucinatoires présentent un risque accru de développer un trouble psychotique.

Au total, ces études de cohorte montrent qu'au niveau comportemental et relationnel, la perturbation la plus fréquemment mise en évidence chez les enfants qui développeront ultérieurement une schizophrénie est l'isolement social. Des études conduites chez les préadolescents ou les adolescents n'ayant pas encore développé le trouble observent une fréquence plus élevée de symptômes d'allure psychotique chez ces personnes.

Là encore, l'interprétation de ces résultats ne peut être que spéculative, et les mêmes hypothèses peuvent être faites que celles proposées pour expliquer la fréquence plus élevée de déviances précoces du développement psychomoteur et cognitif chez les personnes qui présenteront une schizophrénie. Est-ce que les symptômes comportementaux ou d'allure psychotique sont les premières manifestations cliniques du trouble, des marqueurs de vulnérabilité ou des facteurs de risque ? Concernant les symptômes psychotiques positifs (hallucinations, idées délirantes), la tentation est bien évidemment très importante de considérer qu'il s'agit des premiers symptômes du trouble, et que l'on ne situerait plus ici dans la phase prémorbide, mais dans la phase prodromique.

Dans un contexte étiopathogénique, le point central est la *continuité phénoménologique existant entre les signes présentés dans l'enfance/préadolescence et les symptômes psychotiques négatifs et positifs de la schizophrénie* [5]. On pourrait éventuellement faire le lien entre troubles du langage précoce et symptômes psychotiques à type de désorganisation, mais la proximité phénoménologique est moins patente. Le fait que les personnes qui développeront une schizophrénie présentent dès l'enfance des signes comparables aux symptômes observés chez les patients suggère que le processus physiopathologique est présent de manière très précoce.

Phase prodromique et premier épisode psychotique

Les définitions de ces deux stades évolutifs sont très variables d'un auteur à l'autre, et leurs frontières imprécises. Aussi, nous avons choisi de les regrouper ici. La distinction entre les deux phases est importante dans une perspective de prévention où les aspects prédictifs individuels sont majeurs. Elle est moins cruciale dans ce chapitre centré sur les aspects étiopathogéniques, puisqu'il ne s'agit pas ici de prédire la survenue de la transition d'une phase à l'autre. Schématiquement, la phase prodromique correspond à la phase où la personne présente les premiers symptômes de la maladie, même si ceux-ci sont initialement peu spécifiques. L'entrée dans cette phase marque donc l'entrée dans la maladie. Le début du premier épisode psychotique est défini comme l'apparition des premiers symptômes psychotiques francs ou, selon d'autres définitions, comme le premier point dans le temps où les critères diagnostiques du trouble sont remplis. La durée de la phase préclinique comprise entre l'apparition des premiers symptômes prodromiques et la mise en place du premier traitement correspond à « la durée de maladie non traitée » (*duration of untreated illness*), celle comprise entre les premiers symptômes psychotiques et la mise en place du premier traitement comme la « durée de psychose non traitée » (*duration of untreated psychosis*).

Dans une perspective étiopathogénique, plusieurs caractéristiques de la phase d'entrée dans la maladie sont à prendre en considération. Tout d'abord, le fait que l'âge de début se situe typiquement chez l'adolescent et chez l'adulte jeune, et que les formes précoces et tardives sont exceptionnelles [17]. Il y a donc coïncidence entre une phase du développement physiologique et l'entrée dans la maladie. Nous reviendrons sur ce point dans le paragraphe sur les modèles étiopathogéniques. Ensuite, le fait que la marche clinique est relativement stéréotypée [17], avec une phase prodromique durant plusieurs années, débutant le plus souvent par des symptômes aspécifiques ou négatifs, puis par l'apparition de symptômes positifs. Le délai d'accès aux soins est souvent prolongé de plusieurs mois voire années entre l'apparition des premiers symptômes psychotiques positifs et la mise en place d'un traitement.

Un point central dans une perspective étiopathogénique est celui de l'impact de ce délai d'accès aux soins, notamment de la durée de psychose non traitée, sur le pronostic ultérieur. Plusieurs études publiées dans les années 1990 ont contribué à initier ce changement de paradigme. Tout d'abord, la revue réalisée par Wyatt et al. [59], incluant notamment les résultats d'un essai thérapeutique conduit dans les années soixante à l'hôpital Camarillo, dans lequel des personnes hospitalisées pour la première fois pour schizophrénie ont été randomisées entre plusieurs bras de traitement avec ou sans neuroleptiques. Les analyses secondaires réalisées par Wyatt et al. montrent que les sujets ayant une durée initiale de psychose non traitée (par neuroleptiques ou ECT) plus longue ont été plus souvent réhospitalisés au cours des trois années ultérieures de suivi. L'autre étude clé a été celle conduite par l'équipe de Lieberman à partir d'une cohorte de 70 patients présentant un premier épisode de schizophrénie, avec une étude publiée en 1992 montrant qu'une durée de psychose non traitée courte était associée à un délai de rémission plus court [27]. Depuis le début des années 1990, des centaines d'études explorant l'association entre durée de psychose non traitée et pronostic ont été publiées. Il serait bien évidemment hors de propos de passer en revue ici cette abondante littérature, et nous nous limiterons donc à leur influence sur les modèles étiopathogéniques. Les études mettant en évidence une association entre durée de psychose non traitée et mauvais pronostic chez les personnes souffrant de schizophrénie ont eu un retentissement majeur dans le champ des modèles étiopathogéniques du trouble [27]. Il s'agit de la pierre angulaire sur laquelle repose l'argumentaire justifiant la mise en place de programmes de dépistage précoce. En effet, selon ce modèle, réduire le délai d'accès aux soins permettrait d'améliorer le pronostic des personnes souffrant de troubles psychotiques débutants.

En arrière-plan, le postulat étiopathogénique est celui d'un effet neurotoxique des symptômes psychotiques non traités avec, en miroir, celui d'un effet neuroprotecteur des traitements antipsychotiques [27]. La phase d'entrée dans la maladie serait donc la traduction clinique d'un processus physiopathologique actif, entraînant une perte tissulaire par des mécanismes neurotoxiques dont les mécanismes restent à déterminer. Un traitement précoce permettrait de stopper/réduire l'intensité de ce processus neurotoxique, et d'améliorer le pronostic ultérieur [34].

Sans reprendre ici le débat sur l'intérêt ou non de la mise en place de programmes de dépistage et d'un traitement précoce, il est quand même nécessaire de pointer la faiblesse de l'argumentaire. Schématiquement,

de l'association entre traitement tardif et pronostic défavorable découle directement le postulat selon lequel il existerait une relation causale entre ces deux caractéristiques. L'association entre délai prolongé et pronostic a été mise en évidence par des études observationnelles, dans lesquelles le délai d'accès aux soins n'est pas distribué de manière aléatoire (comme dans un essai contrôlé) par rapport à d'autres caractéristiques associées à un mauvais pronostic. Ces caractéristiques telles qu'une adaptation psychosociale prémorbide de mauvaise qualité, des symptômes négatifs marqués, pourraient être à l'origine d'une association artéfactuelle entre délai prolongé et mauvais pronostic [49]. Dans ce cas, réduire le délai d'accès aux soins n'aurait aucun impact sur le pronostic, puisque le délai d'accès aux soins ne serait qu'un marqueur de la sévérité initiale du trouble, les patients qui accèdent tardivement aux soins sont ceux qui ont d'emblée des caractéristiques associées à un mauvais pronostic. Si l'association entre durée de psychose non traitée et mauvais pronostic est artéfactuelle, les spéculations sur la neurotoxicité des symptômes psychotiques non traités n'ont plus de fondement clinique. La grille de lecture des résultats des essais contrôlés explorant l'impact d'un traitement précoce est notablement différente entre les partisans de l'intervention précoce et les sceptiques. En tout état de cause, ces études ne permettent pas actuellement de conclure que ces stratégies modifient effectivement et notablement le pronostic à long terme [2 , 32].

Dans une perspective étiopathogénique, les arguments cliniques en faveur d'un processus neurotoxique/neurodégénératif actif lors de la phase d'entrée dans la maladie qui pourrait être stoppé/réduit par le traitement antipsychotique sont donc à ce jour relativement inconsistants.

Évolution

Les modalités évolutives après la phase d'entrée dans la maladie ont fait l'objet de multiples études, mettant en lumière la très grande hétérogénéité des schizophrénies en termes de profils évolutifs. La phase d'entrée dans la maladie peut prendre des formes très variables, avec des tableaux d'entrée sévère sans rémission, des phases d'acutisation suivies de rémissions plus ou moins partielles, avec le plus souvent une aggravation progressive du déficit résiduel [27].

Au-delà de cette hétérogénéité, une caractéristique importante est que le profil évolutif se stabilise rapidement dans les premières années d'évolution du trouble. Un plateau symptomatique est généralement atteint dans les cinq premières années, au maximum dans les dix ans suivant le début de la maladie [3]. En d'autres termes, même si l'évolution ultérieure reste émaillée de rechutes, du fait par exemple de facteurs tels qu'une mauvaise observance, le niveau maximum de déficit/handicap est très rapidement fixé en début d'évolution pour la plupart des patients. Une amélioration symptomatique est même observée dans des populations de personnes âgées souffrant de schizophrénie [47].

Les études ayant évalué l'évolution à très long terme de la symptomatologie schizophrénique, par le suivi pendant plusieurs décennies de cohortes de patients, ont ainsi montré qu'un pourcentage important de personnes âgées souffrant de schizophrénie étaient asymptomatiques, ou tout au moins ne présentaient que des discrets symptômes résiduels.

Quelques études ont plus spécifiquement évalué l'évolution de la symptomatologie positive au cours du vieillissement, et ont montré que les symptômes délirants étaient moins fréquents chez les patients âgés souffrant de schizophrénie, de même que les bizarreries comportementales et les affects inappropriés. En revanche, aucune association n'est mise en évidence entre âge et symptomatologie négative ou troubles formels de la pensée.

Synthèse

La marche clinique de la maladie ne permet pas d'élucider l'étiopathogénie du trouble, mais elle fournit néanmoins des indices sur la plausibilité des modèles. Les données actuellement disponibles suggèrent que le processus physiopathologique sous-jacent préexiste à l'apparition du trouble, et sont donc en faveur de perturbations précoces du neurodéveloppement.

Les modalités d'entrée dans la maladie et d'évolution initiales ne permettent pas de trancher entre processus neurodéveloppemental ou neurodégénératif.

Le fait que la maladie débute à un âge et avec des modalités relativement fixes suggère que les processus en œuvre lors du neurodéveloppement physiologique jouent un rôle important dans l'émergence des troubles.

L'aggravation initiale du tableau clinique et notamment du déficit résiduel au décours des premiers

épisodes sont des arguments en faveur d'un processus neurodégénératif. Toutefois, si processus neurodégénératif il y a, la marche ultérieure de la maladie est peu compatible avec sa persistance au cours de l'évolution ultérieure. Notamment, on n'observe pas dans les maladies neurologiques sous-tendues par un processus neurodégénératif, comme la maladie d'Alzheimer, de stabilisation clinique après quelques années d'évolution.

L'existence de phases de rémission qui peuvent être complètes en début d'évolution est également difficilement intégrable dans un modèle purement neurodégénératif, de même que l'amélioration symptomatique tardive.

Modèles neurodéveloppementaux de la schizophrénie

Cadre général

Les fondations des modèles neurodéveloppementaux de la schizophrénie ont été élaborées au cours des années 1980 de manière concomitante par l'équipe de Murray au Royaume-Uni et par celle de Weinberger aux États-Unis, avec deux publications princeps en 1987 posant la question de l'implication de perturbations du neurodéveloppement dans l'étiopathogénie de la schizophrénie [33 , 54]. Comme nous l'avons vu, le postulat de base sur lequel reposent ces modèles est que des lésions cérébrales séquellaires de perturbations neurodéveloppementales précoces se traduisent à l'adolescence ou au début de l'âge adulte par l'émergence d'un trouble schizophrénique.

Les facteurs potentiellement impliqués dans la survenue de ces perturbations neurodéveloppementales ont été passés en revue en détail dans d'autres chapitres. Pour mémoire, des facteurs génétiques, notamment les gènes contrôlant le neurodéveloppement précoce, sont très probablement impliqués dans l'étiopathogénie de la schizophrénie. De nombreux facteurs de risque environnementaux susceptibles d'induire des lésions cérébrales précoces ont été identifiés par des études épidémiologiques au cours des dernières décennies : complications de la grossesse et de l'accouchement, infections virales ou parasitaires intra-utérines, carences nutritionnelles, stress prénatal, etc. Il est également très probable que des interactions entre facteurs de risque génétiques et environnementaux favorisent la survenue de perturbations du neurodéveloppement. Enfin, il apparaît de plus en plus plausible que des mécanismes épigénétiques soient également impliqués dans ce processus.

Nous avons passé en revue dans les paragraphes précédents les différents arguments neuro-anatomiques, développementaux et cliniques en faveur des modèles neurodéveloppementaux. Pour les résumer, les arguments clés sont les suivants :

– la mise en évidence par les techniques d'imagerie cérébrale d'anomalies neuro-anatomiques présentes dès le début des troubles et peu ou pas évolutives ;

– l'absence de gliose associée aux anomalies structurelles cérébrales ; en faveur d'un processus lésionnel précoce et non évolutif ;

– la mise en évidence d'anomalies morphologiques mineures considérées comme des marqueurs de perturbations du développement intra-utérin ;

– l'existence de déviances développementales observables dès les premières années de vie ;

– la mise en évidence de déficits cognitifs prémorbides et la (relative) stabilité des déficits cognitifs au cours de l'évolution ;

– un profil évolutif clinique caractérisé par des phases de rémissions et par l'apparition d'un plateau symptomatique dès les premières années suivant le début de la maladie, avec parfois une amélioration tardive des symptômes.

Les modèles neurodéveloppementaux élaborés à partir de ce faisceau d'arguments anatomiques, épidémiologiques et cliniques sont en l'état actuel des connaissances à considérer comme des hypothèses de travail. Au cours des décennies précédentes, et depuis les publications princeps de Murray et Weinberger, ces modèles ont progressivement évolué en intégrant au fur et à mesure les données de l'abondante littérature consacrée aux recherches sur l'étiopathogénie de la schizophrénie. Même si les postulats de base restent globalement inchangés, il s'agit donc de modèles dynamiques qui sont en permanence remaniés et actualisés. Nous présenterons ici les versions actuelles de ces modèles, qui sont donc susceptibles d'évoluer au cours des années à venir en fonction des nouvelles données issues des recherches étiologiques.

Un point central dans le cadre des modèles neurodéveloppementaux est la latence d'apparition des manifestations cliniques des lésions précoces. Comme nous l'avons vu, cette latence est relative, puisqu'il est possible d'identifier dès les premières années de vie des perturbations du développement et des déficits cognitifs.

Toutefois, ces signes prémorbides restent relativement discrets et sont le plus souvent infracliniques. Cette discrétion contraste avec la sévérité des symptômes qui apparaissent à l'adolescence ou à l'âge adulte et leur retentissement majeur en termes de fonctionnement psychosocial. Même si le coup de tonnerre n'apparaît pas dans un ciel totalement serein, il est essentiel pour que ces modèles soient biologiquement plausibles d'expliquer comment des anomalies précoces de la structure cérébrale peuvent rester latentes pendant l'enfance et ne devenir symptomatiques qu'à l'adolescence. Pour cela, les modèles neurodéveloppementaux doivent s'appuyer sur les données disponibles sur le neurodéveloppement physiologique d'une part, et sur les données issues de l'expérimentation animale d'autre part.

Neurodéveloppement physiologique

Le pic d'incidence de la schizophrénie à l'adolescence et au début de l'âge adulte coïncide avec une phase importante du neurodéveloppement. Il serait hors de propos de reprendre ici l'abondante littérature consacrée au neurodéveloppement physiologique. Nous synthétiserons donc les points principaux des données actuellement disponibles.

Au cours du développement physiologique, la substance grise subit des changements non linéaires, avec une augmentation prépubertaire, suivie par une réduction post-pubertaire, notamment dans les régions frontales, pariétales et temporales, avec un plateau atteint au cours de la troisième décade [16 , 29]. Le pic volumétrique est atteint vers 11 ans pour les lobes frontaux et vers 14 ans pour les lobes temporaux. Ces changements volumétriques mis en évidence par les techniques d'imagerie cérébrale sont expliqués en partie par des modifications cellulaires. Comme nous l'avons vu précédemment, la moitié des neurones sont éliminés au cours du neurodéveloppement physiologique. À l'adolescence également, une phase d'élagage des connexions synaptiques (*synaptic pruning*) se déroule, au cours de laquelle sont éliminées toutes les connexions excédentaires générées de manière plus ou moins aléatoire au cours du neurodéveloppement, et peu ou pas fonctionnelles. Ces processus se déroulent à des stades différents selon les régions cérébrales, avec un gradient postéro-antérieur. Ils sont par exemple très précoces dans les aires sensorielles où la réduction neuronale est achevée dans les premières années de vie, et plus tardifs dans les aires préfrontales et associatives où ils se poursuivent jusqu'à l'adolescence. Schématiquement, l'ontogenèse reproduit la phylogenèse, avec une maturation corticale parallèle à la maturation cognitive, les régions impliquées dans les fonctions cognitives les plus élaborées maturant en dernier [16 , 40]. Ainsi, la maturation du cortex préfrontal se poursuit pendant l'âge adulte [22].

Parallèlement à la réduction de substance grise, on observe une augmentation de la substance blanche, qui se poursuit au cours des quatre premières décades de vie [40]. Elle correspondrait au processus de myélinisation, qui s'intensifie à l'adolescence notamment dans les régions préfrontales. La myélinisation permet d'augmenter l'efficience de la transmission neuronale et donc la mise en fonction de zones jusqu'alors peu actives, et des systèmes de régulation des circuits neuronaux entre différentes zones. Le développement de l'arborisation dendritique se poursuit également lors de cette période.

Au cours de l'adolescence se met en place la balance entre processus inhibiteurs et excitateurs, avec une élimination des synapses excitatrices et une prolifération des circuits inhibiteurs [22]. Concernant les systèmes de neurotransmission, l'innervation dopaminergique du cortex préfrontal augmente notablement au cours de l'adolescence [22]. Cette augmentation est particulièrement marquée dans la couche corticale III qui est impliquée dans les processus mnésiques [51]. Les projections dopaminergiques dans cette zone constituent des sources primaires de projection afférentes vers les autres zones corticales. Une hyperexcitabilité dopaminergique est présente pendant cette période [51]. Cette hyperexcitabilité peut être facilitatrice pour l'acquisition de compétences cognitives, mais la relation entre activité dopaminergique et performances cognitives est non linéaire en forme de U inversée, avec une dégradation lorsque l'activité dopaminergique devient très intense. Les données concernant les variations de densité des récepteurs dopaminergiques à l'adolescence sont parcellaires chez l'homme. Les données issues des études animales suggèrent que cette concentration est maximale pendant l'enfance, mais reste plus élevée à l'adolescence qu'à l'âge adulte. La maturation des processus excitateurs serait différée par rapport à celle des processus inhibiteurs tant que les modifications structurelles du cortex préfrontal (notamment l'élagage synaptique) se poursuivent. Cette hyperactivité dopaminergique physiologique sous-tendrait les modifications comportementales observées lors de l'adolescence « normale » telles que l'augmentation des conduites

à risque, de recherche de nouveauté et de sensation. L'exploration des différences interindividuelles et des liens entre changement d'activité des systèmes de neurotransmission et performances cognitives constituent des champs de recherche très heuristiques. Par exemple, on observe des différences de performances cognitives en fonction de l'âge et des génotypes du gène codant la COMT (catéchol-O-méthyltransférase) qui contrôle l'activité dopaminergique [51].

Pour mémoire, l'adolescence correspond également à une phase physiologique de remaniements hormonaux avec une activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Au cours de cette période, on observe également une hyperactivation de l'axe hypothalamo-hypophysosurrénalien, qui pourrait entraîner une réactivité plus importante au stress [52].

Il serait ici hors de propos de passer en revue les étapes du développement cognitif, émotionnel et social à l'adolescence. Dans le cadre des recherches étiopathogéniques sur la schizophrénie, il est néanmoins intéressant de noter l'impact de l'âge sur la propension à présenter des expériences d'allure psychotiques. Dans les syndromes psycho-organiques secondaires à des lésions cérébrales, l'âge de début joue dans ce cas un rôle clé pour les caractéristiques phénoménologiques des symptômes psychiatriques associés. Lorsque le trouble débute dans les deuxième et troisième décades, les symptômes d'allure schizophrénique sont plus fréquents que lorsqu'il débute plus précocement ou plus tardivement [54]. Les études explorant la « propension à la psychose » (*psychosis proneness*) en populations non cliniques, c'est-à-dire chez des personnes issues de la population générale et ne présentant pas de troubles psychiatriques, montrent également que les personnes les plus jeunes sont plus susceptibles de rapporter des expériences d'allure psychotique (idées bizarres, perceptions inhabituelles…) [47]. La « propension à la psychose » (ou, dénommée autrement, les symptômes schizotypiques) décroît avec l'âge. La relation entre âge et propension à présenter des symptômes psychotiques ou d'allure psychotique peut ainsi être mise en évidence dans des populations normales aussi bien que dans des populations de patients. Elle pourrait être la traduction de processus physiologiques de maturation cérébrale, dont l'expression clinique pathologique est déterminée par l'interaction entre neurodéveloppement normal et anomalies cérébrales lésionnelles ou fonctionnelles. De même, la diminution des symptômes positifs avec l'âge dans les troubles psychotiques ne serait ainsi pas liée uniquement à l'évolution du processus pathologique cérébral sous-jacent, mais plutôt à l'interaction entre les phénomènes physiologiques de vieillissement cérébral et le processus pathologique, qui modifieraient l'expression clinique du trouble.

Modèles animaux

Contexte

Dans les décennies suivant la découverte des neuroleptiques et de leur effet antidopaminergique, un grand enthousiasme a prévalu dans la communauté scientifique concernant les apports de la modélisation animale à l'élucidation de l'étiopathogénie de la schizophrénie [44 , 48]. Dans cette perspective, Mc Kinney et Bunney ont élaboré en 1969 des critères permettant d'établir la validité d'un modèle animal d'un trouble psychiatrique. Selon ces critères, un modèle est considéré comme valide si l'on démontre qu'il existe entre le modèle et le trouble modélisé une similitude :

– des conditions inductrices ;
– des états comportementaux induits ;
– des mécanismes neurobiologiques sous-jacents ;
– de la réponse aux traitements.

Cet enthousiasme a été nettement plus tempéré au fil des décennies, et il apparaît actuellement de manière consensuelle qu'aucun modèle animal ne peut prétendre remplir les critères de McKinney et Bunney tant pour la schizophrénie que pour tous les autres troubles psychiatriques. Notamment, la validation du deuxième critère est actuellement considérée comme un objectif impossible à atteindre. Les études expérimentales animales sont donc centrées de manière plus réaliste sur l'élaboration de modèles animaux partiels. Dans ce cadre, la modélisation de l'hypothèse neurodéveloppementale de la schizophrénie offre des perspectives très intéressantes pour élucider les conditions inductrices et les mécanismes neurobiologiques sous-jacents.

Modélisation de la latence d'apparition d'une lésion cérébrale précoce

Selon « Le principe de Kennard », proposé par Kennard au début du XXe siècle, des lésions cérébrales ont d'autant moins de retentissement fonctionnel qu'elles sont précoces. Ce principe fondateur des études sur la plasticité cérébrale a donné lieu à de nombreux travaux expérimentaux. Même s'ils n'avaient pas pour objectif

princeps d'élucider les bases neurobiologiques de la schizophrénie, ils apportent un éclairage sur le point central qu'est la latence d'apparition des symptômes.

Ainsi, plusieurs travaux expérimentaux chez le singe ont montré dès les années 1970 que des lésions précoces pouvaient être asymptomatiques jusqu'à l'adolescence [48]. Par exemple, Goldman et Alexander ont étudié en 1977 l'impact en fonction de l'âge d'une mise hors fonction temporaire du cortex préfrontal chez le singe. La méthode consiste à refroidir cette portion du cortex par le biais d'un tube implanté dans la boîte crânienne. Les singes apprennent à effectuer un test de réponse spatiale différée. Dans ce test, le singe doit apprendre à retrouver le bol contenant de la nourriture après qu'on lui a présenté deux bols, l'un plein, l'autre vide, puis qu'on les a masqués quelques instants. Le refroidissement du cortex préfrontal n'a pas de conséquence fonctionnelle sur les performances à ce test jusqu'à l'âge de 16 mois. Ensuite, jusqu'à l'âge de 31 mois, les performances se dégradent discrètement sous l'effet du refroidissement. À partir de 34 mois à 36 mois, âge de la maturité sexuelle, le refroidissement a des conséquences comparables à celles mises en évidence chez les adultes. Ainsi, la mise hors fonction du cortex préfrontal entraîne deux fois et demie plus d'erreurs après 34 mois qu'avant 31 mois.

Des résultats comparables sont fournis par les études lésionnelles conduites par la même équipe de recherche. Des singes dont le cortex préfrontal a été lésé deux mois après la naissance ont des performances cognitives similaires à celles de témoins à l'âge de 15 mois. En revanche, leurs performances se dégradent à partir de l'âge de deux ans, tout en restant meilleures que celles de singes opérés à l'âge adulte.

Modèle induit par lésion néonatale de l'hippocampe

Ce modèle a été élaboré par Lipska et Weinberger au début des années 1990 [44], c'est-à-dire très rapidement après que les articles princeps sur l'hypothèse neurodéveloppementale de la schizophrénie ont été publiés. Contrairement aux études citées précédemment, ces travaux avaient très explicitement pour objectif de modéliser conjointement l'hypothèse neurodéveloppementale et l'hypothèse hyperdopaminergique de la schizophrénie. Le principe de base consiste à étudier chez le rat les conséquences différées d'une lésion de l'hippocampe ventral par l'acide iboténique. Cette zone correspond à celle de l'hippocampe antérieur chez l'homme. Une telle lésion pratiquée chez l'animal adulte induit une hyperactivité dopaminergique mésolimbique et une hypo-activité dopaminergique préfrontale. La traduction comportementale est observable dès le quatorzième jour suivant la lésion. Une lésion identique pratiquée chez le rat nouveau-né a des conséquences comportementales différentes. Les indices comportementaux traduisant l'hyperactivité dopaminergique mésolimbique ne sont pas observables en période prépubertaire (35 jours) et ne deviennent manifestes qu'en période post-pubertaire (56 jours). Cette lésion induit de plus une hyperactivité dopaminergique nigro-striatale et une hyperréactivité comportementale au stress lorsqu'elle est pratiquée chez le nouveau-né, mais pas chez l'adulte.

Une synthèse de la centaine d'études réalisées sur ce modèle a été publiée récemment par l'équipe de Lipska [44]. Un schéma récapitulatif de ces travaux est présenté dans la figure 23-1. Sur le plan comportemental, des lésions néonatales de l'hippocampe entraînent une diminution des interactions sociales d'apparition prépubertaire. Sur le plan cognitif, on observe également des déficits notamment en mémoire de travail et spatiale, là encore dès la période prépubertaire, qui n'existent pas chez les rats lésés à l'âge adulte. Ces perturbations apparaissent de manière indépendante des changements hormonaux pubertaires, puisqu'elles sont observées chez des animaux ayant subi une gonadectomie. Des facteurs environnementaux précoces, tels que par exemple l'intensité des comportements de toilettage maternel, modifient l'expression comportementale des lésions. Elle est également aggravée par l'exposition à des stress chroniques. Les facteurs génétiques jouent un rôle, l'intensité du syndrome comportemental étant variable en fonction des souches. Ce syndrome est atténué par les antipsychotiques.

Le phénotype induit par des lésions précoces de l'hippocampe n'apparaît que si celles-ci sont pratiquées au cours d'une phase précise du développement corticolimbique. Les mécanismes neurobiologiques impliqués sont une dysrégulation des réseaux corticaux préfrontaux, entraînant une réponse anormale aux *input* mésocorticaux. Au niveau structurel, les lésions précoces de l'hippocampe induisent une diminution de la longueur des dendrites pyramidaux et de la densité des épines dans le cortex préfrontal. Au niveau fonctionnel, ces animaux présentent des altérations des interactions corticales dopamine/glutamate/GABA, comparables à

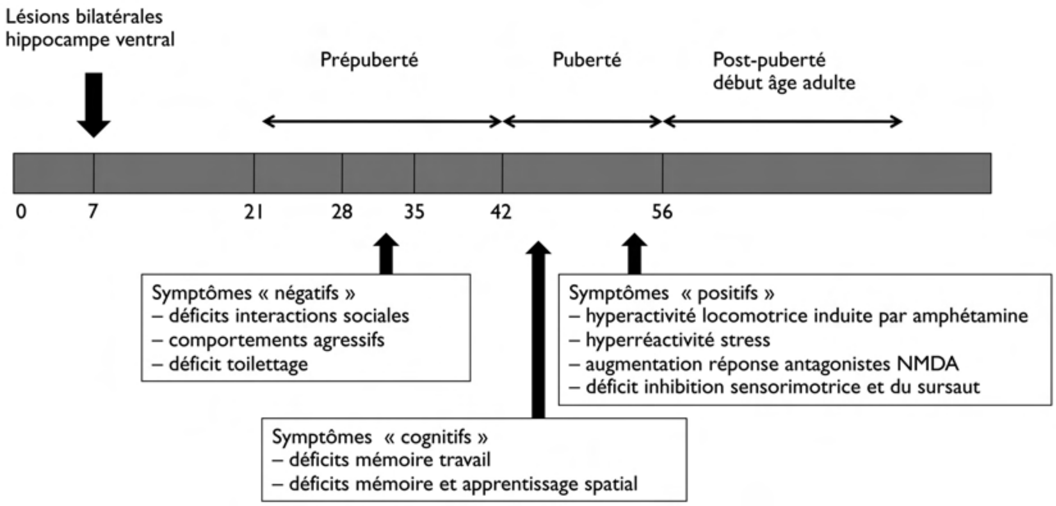


FIGURE 23-1. – Modèle neurodéveloppemental induit par lésion néonatale de l'hippocampe chez le rat. (Adapté de Tseng et al. [44].) NMDA : N-méthyl-D-aspartate.

celles observées dans les modèles animaux de sensibilisation induite par le stress ou l'amphétamine. Toutefois, contrairement aux modèles de sensibilisation, dans le modèle induit par les lésions hippocampiques, le système dopaminergique n'est pas directement atteint, les perturbations observées reflètent des phénomènes d'adaptation post-synaptiques. Les lésions précoces de l'hippocampe induisent également une perturbation des interactions préfrontales dopamine-glutamate, avec une altération du contrôle dopaminergique sur les mécanismes inhibiteurs et excitateurs préfrontaux, et une excitabilité post-synaptique augmentée des récepteurs D1 et NMDA. Au niveau sous-cortical, on observe également une hyperréactivité dopaminergique.

La latence d'apparition du syndrome comportemental pourrait être expliquée par le fait que le système dopaminergique mésolimbique ne devient mature qu'à l'adolescence. Les anomalies des systèmes de neurotransmission notamment dopaminergiques ne seraient donc observables qu'une fois cette maturité effective. L'hyperexcitabilité préfrontale induite par l'augmentation de la réponse mésocorticale pourrait entraîner un déséquilibre entre les voies dopaminergiques mésolimbiques et mésocorticales. Les techniques d'imagerie cérébrale par IRM chez les rats lésés montrent un pattern d'activation en partie comparable à celui observé dans la schizophrénie avec notamment une réponse non linéaire du cortex préfrontal. Une hyperactivité frontale est observée en réponse à l'activation du système mésocortical, qui évolue vers une hypo-activité lorsque l'intensité de la stimulation s'accroît, traduisant une incapacité à augmenter la réponse. En d'autres termes, le cortex préfrontal pourrait être hyperexcitable, mais avec des capacités réduites de réponse fonctionnelle.

Comment ces données expérimentales peuvent être extrapolées pour élucider les mécanismes neurobiologiques de la schizophrénie ? Pour mémoire, les données d'imagerie cérébrale montrent de manière convergente que les personnes souffrant de schizophrénie présentent une réduction de volume des structures hippocampiques, probablement préexistante à l'émergence des symptômes. Le modèle animal élaboré par Lipska suggère que des lésions précoces de l'hippocampe entraînent des perturbations du développement des voies dopaminergiques mésocorticales, avec pour conséquences des anomalies du contrôle de la balance excitation/inhibition au niveau du cortex préfrontal. Du fait de la maturation tardive du cortex préfrontal à l'adolescence, incluant la maturation fine de l'innervation dopaminergique, ces anomalies ne deviennent manifestes qu'à cette période. Sans avoir l'enthousiasme des auteurs concernant le fait que leur modèle permet de reproduire les symptômes négatifs, positifs et cognitifs de la schizophrénie, et d'expliquer la comorbidité addictive, on peut néanmoins les rejoindre sur le fait qu'il s'agit là du modèle animal

de schizophrénie le plus heuristique élaboré à ce jour. Notamment, il permet de valider la plausibilité biologique de l'hypothèse neurodéveloppementale, en contribuant à élucider les mécanismes neurobiologiques sous-tendant la latence d'apparition des symptômes.

Modélisation animale de l'hypothèse infectieuse

Pour mémoire, les premiers travaux sur l'hypothèse virale de la schizophrénie visaient à mettre en évidence un agent infectieux neurotrope similaire à celui en cause dans la maladie de Creutzfeldt-Jakob [48]. L'inoculation d'extraits cérébraux de personnes souffrant de schizophrénie à des animaux n'a aucun effet notable, et cet axe de recherche est actuellement abandonné.

Dans une perspective neurodéveloppementale, les études expérimentales chez l'animal sont axées sur les conséquences neurobiologiques de l'exposition prénatale à un agent infectieux [11, 26]. Les données disponibles à ce jour sont relativement parcellaires. L'exposition prénatale au virus de la grippe induit chez les ratons exposés des modifications dans l'expression de gènes candidats, des perturbations dans les comportements sociaux et un déficit d'inhibition du sursaut par le prépulse. Le lien physiopathologique entre infection prénatale et perturbations du neurodéveloppement pourrait être indirect. Ces anomalies paraissent médiées par la réaction immunitaire à l'infection plus qu'à l'agent infectieux lui-même, puisqu'elles peuvent être reproduites par injection de substances immunogènes. Plusieurs hypothèses ont été proposées : la réponse immunitaire maternelle pourrait entraîner une réaction inflammatoire fœtale ; l'hyperthermie pourrait avoir des effets neurotoxiques en entraînant une libération de cytokines, les anticorps maternels pourraient également entraîner des lésions cérébrales fœtales.

L'hypothèse selon laquelle le virus grippal pourrait avoir un rôle neurotoxique direct a également été proposée [48]. La neuraminidase, enzyme sécrétée par le virus de la grippe, est susceptible de détruire les molécules de surface permettant l'adhésion cellulaire. Elle pourrait donc compromettre la migration neuronale en cas d'exposition au deuxième trimestre de grossesse, en perturbant leur adhésion aux structures qui les guident dans leur migration, d'où l'apparition d'ectopies neuronales.

Modélisation animale de l'exposition à des complications obstétricales

Il s'agit ici de modéliser les conséquences de lésions anoxiques anté- ou néonatales, qui est un mécanisme physiopathologique plausible permettant de rendre compte de l'excès de complications obstétricales chez les personnes souffrant de schizophrénie. L'hypoxie néonatale induit chez le rat une hyperréactivité à l'amphétamine, des stéréotypies, une diminution des interactions sociales. Au niveau des systèmes de neurotransmission, on observe une augmentation du transporteur de la dopamine dans le striatum, et du glutamate dans le cortex frontal [26].

Modélisation animale de perturbations de la neurogenèse

Ces modèles reposent sur l'administration de substances perturbant la neurogenèse à des femelles gestantes [26]. Par exemple, l'administration de l'antimitotique MAM (méthyxazoxyméthanol) perturbe la prolifération neuronale dans le cortex entorhinal. Les animaux exposés *in utero* présentent une hyperréactivité au stress, une hyperactivité, des déficits cognitifs et une perturbation des interactions sociales. Ces modèles ont un intérêt potentiel pour la compréhension des anomalies cérébrales induites par des perturbations de la neurogenèse. Leur apport à l'élucidation des mécanismes neurobiologiques impliqués dans la survenue de la schizophrénie est plus spéculatif.

Synthèse

Malgré les limites inhérentes à toute tentative de modélisation d'une pathologie psychiatrique chez l'animal, les modèles basés l'hypothèse neurodéveloppementale de la schizophrénie sont à ce jour ceux qui ont le plus apporté à la recherche étiologique sur la schizophrénie. Ils ont notamment permis à l'expérimentation animale de sortir de l'impasse des modèles pharmaco-induits par les psychostimulants. Ils apportent un réel éclairage sur les conséquences neurodéveloppementales d'une lésion cérébrale précoce et sur les mécanismes explicatifs de la latence d'apparition des manifestations comportementales.

À noter que nous n'avons pas passé en revue ici les modèles basés sur les facteurs de risque génétiques [26] même si certains peuvent porter sur des gènes impliqués dans le neurodéveloppement, car ces modèles ne sont que très indirectement en lien avec l'hypothèse neurodéveloppementale.

Modèle neurodéveloppemental : synthèse des hypothèses explicatives

Les études sur le neurodéveloppement et les données issues de l'expérimentation animale apportent des arguments concernant la plausibilité biologique des modèles neurodéveloppementaux de la schizophrénie. Les conséquences d'une perturbation du neurodéveloppement sont variables en fonction de multiples facteurs, qui là encore ne sont pas totalement identifiés. Un point bien documenté est qu'une lésion précoce peut rester asymptomatique ou pauci-symptomatique si elle se situe dans une région cérébrale peu ou pas fonctionnelle, et ne devenir cliniquement patente que quand cette zone devient fonctionnelle sous l'effet de la maturation cérébrale. Le développement cérébral physiologique est un long processus qui se déroule pendant plusieurs décennies, et ce processus complexe est encore loin d'être élucidé. Un autre point bien documenté est qu'il existe des phases critiques où des perturbations de ce processus peuvent avoir des conséquences particulièrement délétères. La période périnatale et l'adolescence constituent ainsi des périodes clés du neurodéveloppement.

Au-delà de ces points, l'argumentaire en faveur du modèle neurodéveloppemental repose exclusivement sur des hypothèses. En l'état actuel des connaissances, les mécanismes physiopathologiques en cause sont du domaine purement spéculatif, et aucune hypothèse ne peut être confirmée ou exclue. Concernant la période de survenue des anomalies développementales, des perturbations survenant à toutes les étapes du neurodéveloppement normal sont susceptibles d'être impliquées. Il existe à ce propos une certaine ambiguïté dans la littérature sur la définition des modèles neurodéveloppementaux. Dans les premières versions de ces modèles [33, 54], il était postulé que les anomalies structurelles cérébrales étaient présentes dès la période périnatale, et étaient liées à des perturbations précoces du neurodéveloppement pendant la période fœtale ou néonatale. Si cette définition stricte était claire, les versions suivantes des modèles ne le sont pas toujours. Ainsi, puisque le neurodéveloppement se poursuit pendant les premières décades de vie, on pourrait considérer que des anomalies structurelles apparaissant au cours de ce processus entrent dans le cadre des modèles neurodéveloppementaux largement définis. La question se pose en particulier pour les perturbations lors de la deuxième période critique du neurodéveloppement à l'adolescence. Faut-il intégrer les anomalies survenant dans cette période dans les modèles neurodéveloppementaux, ou, comme nous le verrons dans le paragraphe suivant, dans les modèles neurodégénératifs/neuroprogressifs ?

Dans le cadre des modèles neurodéveloppementaux « strictement définis », c'est-à-dire basés sur l'hypothèse d'une lésion cérébrale précoce, les études sur les complications obstétricales ont notablement contribué à l'élaboration des hypothèses physiopathologiques. La liste des complications obstétricales associées à un risque augmenté de schizophrénie est très longue, et aucune n'apparaît spécifiquement liée à ce trouble [4 , 46]. Elles ont néanmoins pour point commun de pouvoir induire une anoxie/hypoxie fœtale/néonatale, qui constituerait le lien physiopathologique entre exposition à des complications obstétricales et schizophrénie. L'hypoxie fœtale/néonatale peut entraîner une mort neuronale ou une réduction de l'épaisseur du cortex sans mort neuronale, et perturber l'établissement des connexions synaptiques. Les séquelles de ces lésions hypoxiques/anoxiques peuvent être massives et cliniquement patentes dès la naissance. Elles peuvent être plus discrètes, localisées dans des zones peu ou pas fonctionnelles pendant l'enfance, et être révélées à l'adolescence sous l'influence de la maturation cérébrale physiologique. Ainsi, les structures hippocampiques sont particulièrement vulnérables à des lésions ischiémo-hypoxiques, ce qui pourrait expliquer l'existence d'anomalies neuro-anatomiques localisées dans la région médio-temporale chez les personnes souffrant de schizophrénie [6]. D'autre part, des antécédents d'hypoxie fœtale sont associés à une diminution de la densité de la substance grise chez des personnes souffrant de schizophrénie et leurs apparentés, mais pas chez des personnes à faible risque génétique, suggérant l'existence d'interactions gène-environnement.

Des hypothèses physiopathologiques comparables ont été proposées pour les autres facteurs environnementaux précoces associés à un risque augmenté de schizophrénie. Par exemple, l'exposition fœtale à un agent infectieux pourrait perturber le neurodéveloppement par une toxicité directe sur le système nerveux en développement, sur le modèle des lésions cérébrales induites par la rubéole ou la toxoplasmose maternelle. Si l'atteinte du système nerveux est massive, les séquelles sont observables dès la naissance, l'objet des campagnes de vaccination étant de prévenir leur survenue. L'agent infectieux pourrait entraîner des lésions plus subtiles, qui là encore ne deviennent patentes

que sous l'effet de la maturation cérébrale. Comme nous l'avons vu dans le paragraphe sur les modèles animaux, il est également possible que l'exposition à un agent infectieux ait un impact délétère indirect, médié par les réactions inflammatoires ou immunitaires maternelles [11]. La même démonstration peut être faite pour les carences nutritionnelles, où là encore on dispose de modèles avec des lésions cliniquement patentes dès la période intra-utérine, telles que les anomalies de fermeture du tube neural induites par les carences en folates. Concernant les autres facteurs de risque environnementaux, les hypothèses sur les mécanismes physiopathologiques impliqués dans les lésions cérébrales précoces sont moins bien étayées. Par exemple, la chaîne causale entre excès de naissance hivernale ou urbaine et schizophrénie est à ce jour non élucidée. De même, le lien entre âge paternel avancé et schizophrénie, supposé être médié par des mutations de novo, serait préférentiellement expliqué par des caractéristiques comportementales favorisant la paternité tardive [35].

En l'état actuel des connaissances, aucun facteur de risque spécifique n'a été identifié, et une large série de facteurs de risque environnementaux et/ou génétiques pourraient être à l'origine des perturbations précoces du neurodéveloppement. Aucune période clé spécifique n'a été non plus identifiée pendant la période périnatale, puisque des associations ont été mises en évidence avec des expositions à des facteurs de risque environnementaux à tous les trimestres de la grossesse et pendant la période néonatale. Au niveau anatomique, les régions temporolimbiques et leur connections au niveau du cortex préfrontal pourraient être préférentiellement impliquées, et au niveau histopathologique, les perturbations précoces pourraient être par exemple des perturbations de la migration neuronale ou l'établissement de connexions synaptiques aberrantes, mais là encore sans certitude [7, 22, 23].

Plusieurs hypothèses sont proposées concernant les mécanismes physiopathologiques permettant de rendre compte de la période de latence entre la lésion cérébrale précoce et l'apparition des symptômes psychotiques [22]. Une première hypothèse est celle d'un déséquilibre des processus compensateurs à l'adolescence, sous l'impact de la maturation cérébrale physiologique. Une deuxième hypothèse, non exclusive, est que la lésion précoce perturbe un processus ou une voie de régulation, comme l'équilibre entre les synapses excitatrices et inhibitrices dans le cortex préfrontal, qui n'aura de traduction clinique que quand cet équilibre aura un retentissement fonctionnel.

Modèles neurodégénératifs/ neuroprogressifs

La littérature concernant les modèles neurodégénératifs de la schizophrénie est nettement plus succincte que celle consacrée aux modèles neurodéveloppementaux. Le postulat de base de ces modèles est que des anomalies structurelles cérébrales évolutives après le début de la maladie sont impliquées dans l'étiopathogénie de la schizophrénie. En d'autres termes, le processus lésionnel dans la schizophrénie ne peut pas se résumer à des lésions statiques séquellaires de perturbation précoce du neurodéveloppement. Le cadre général de ces modèles est relativement mal défini. Le concept d'évolutivité peut ainsi avoir des sens bien différents d'un auteur à l'autre. Aussi, il est préférable de qualifier ces modèles de « neuroprogressifs » plus que de « neurodégénératifs », car ce terme très restrictif ne permet pas d'intégrer les différentes hypothèses physiopathologiques [38].

Nous avons passé en revue dans les paragraphes précédents les différents arguments neuro-anatomiques, développementaux et cliniques en faveur des modèles neuroprogressifs. Pour les résumer, les arguments clés sont les suivants :

– la mise en évidence d'une perte de substance grise dans la phase de début de la maladie, entre la phase prodromique et la phase clinique, ainsi qu'au début de la phase clinique ;

– une aggravation des anomalies structurelles cérébrales au cours de l'évolution ultérieure, moins intense qu'au début de la maladie, mais pouvant être observable plusieurs décennies après le début des troubles ;

– une aggravation des déficits cognitifs au début de la maladie, et plus marquée chez les personnes âgées souffrant de schizophrénie que celle attendue dans le cadre du vieillissement physiologique ;

– une association entre durée de psychose non traitée et pronostic.

Les hypothèses physiopathologiques élaborées à partir de ces arguments sont là encore purement spéculatives en l'état actuel des connaissances. La « toxicité » des symptômes psychotiques (non traités) est l'argument le plus constamment mis en avant dans le cadre de ces modèles [27, 30]. Les mécanismes impliqués dans cette « toxicité » et dans l'évolutivité des anomalies structurelles sont à ce jour indéterminés. Un processus neurotoxique lié à un déséquilibre entre voies excitatrices et inhibitrices pourrait induire une mort neuronale sans

réaction gliale associée [13, 27]. Une autre hypothèse est celle d'une dysrégulation des mécanismes apoptotiques [15]. On peut également citer des anomalies de la myélinisation entraînant des perturbations dans les propriétés dynamiques des réseaux neuronaux, les changements structurels étant les conséquences d'anomalies fonctionnelles, et vice versa [20]. Un excès ou un défaut d'élimination des connexions synaptiques lors du processus d'élagage à l'adolescence pourraient également être impliqués [27].

Les facteurs déterminant l'activation de ce processus neuroprogressif ne sont pas identifiés. Des facteurs environnementaux tels que la prise de toxiques ou l'exposition à des stress pourraient être impliqués [34]. Des facteurs génétiques contrôlant la maturation cérébrale à l'adolescence et au début de l'âge adulte pourraient également jouer un rôle, de même là encore que des interactions gène-environnement ou des facteurs épigénétiques.

Même en évitant soigneusement toute attitude de parti pris, il n'est pas toujours facile d'avoir une vision intégrative des modèles neurodégénératifs/neuroprogressifs, car l'argumentaire est souvent parcellaire et manque de synthèse. Ceci étant probablement la conséquence de la relative rareté des arguments en faveur de ces modèles. On peut néanmoins arriver à distinguer deux grands sous-types de modèles. Un premier type de modèle, qui est le plus fréquemment retrouvé dans la littérature actuelle, postule que le processus pathologique évolutif est très actif au début de la maladie, puis se stabilise ultérieurement. Un deuxième type de modèle, plus anecdotique, postule que le processus évolutif continue d'être actif pendant toute la maladie. À propos du premier type de modèle, nous avons déjà souligné le paradoxe selon lequel entrent dans ce cadre les perturbations du neurodéveloppement à l'adolescence entraînant une maturation anormale, telles des anomalies à type de réduction des connexions synaptiques [29].

Modèles mixtes neurodéveloppementaux et neuroprogressifs

Contexte

La recherche étiologique sur la schizophrénie a toujours suscité des débats passionnés entre les tenants des différentes hypothèses. L'opposition entre partisans des hypothèses neurodéveloppementales ou neuroprogressives ne fait pas exception à la règle [9, 55]. Cependant, ces débats sont actuellement un peu apaisés, la plupart des auteurs, y compris les plus fervents supporters de chacune des hypothèses, s'accordent sur le fait que les modèles étiopathogéniques de la schizophrénie basés sur une hypothèse exclusivement neurodéveloppementale ou neuroprogressive ne permettent pas d'intégrer l'ensemble des données épidémiologiques, cliniques et neuro-anatomiques disponibles à ce jour. C'est dans cette perspective que sont actuellement développés des modèles mixtes, qui ont pour objectif d'intégrer les deux types de modèles neurodéveloppementaux et neuroprogressifs.

Modèles intégratifs

Un modèle à « deux coups » (*2-hit*) a ainsi été proposé par Keshavan et ses collaborateurs [24]. Selon ce modèle, des perturbations doivent être présentes lors des deux périodes critiques du neurodéveloppement pour qu'apparaissent les symptômes de la schizophrénie. Tout d'abord, des lésions cérébrales précoces pendant la période périnatale induiraient des dysfonctionnements neuronaux entraînant l'apparition des signes prémorbides. Ensuite, les symptômes psychotiques émergeraient à l'adolescence du fait d'anomalies des processus d'élagage et d'une perte de plasticité neuronale.

Ce modèle peut être décliné en plusieurs versions, les variantes étant liées à la chronologie des interactions entre neurodéveloppement physiologique et processus pathologique. Dans le modèle neurodéveloppemental « classique », le neurodéveloppement précoce anormal est révélé par les processus maturationnels physiologiques de l'adolescence. Par exemple, des lésions séquellaires d'une anoxie périnatale constituent le *primum movens* du trouble, même si elles ne deviennent cliniquement patentes que lorsque les zones concernées deviennent fonctionnelles. Un modèle en miroir peut être proposé, dans lequel le processus pathologique se situe à l'adolescence. Des séquelles cérébrales d'événements périnataux relativement banals, tels que l'exposition à des complications de la grossesse ou de l'accouchement, qui restent asymptomatiques chez la plupart des personnes exposées, vont n'avoir une traduction clinique sous forme de symptômes psychotiques que si les processus maturationnels de l'adolescence sont perturbés.

Le même raisonnement peut être appliqué aux anomalies de la connectivité neuronale [29]. Cette perturbation

pourrait être présente dès la naissance et ne devenir symptomatique qu'une fois qu'un seuil a été atteint, par exemple lors de l'élagage synaptique physiologique à l'adolescence. Cette connectivité anormale pourrait également apparaître à l'adolescence du fait d'anomalies du développement physiologique telles des perturbations du processus d'élagage ou une exposition à des taux élevés de cortisol entraînant une atrophie dendritique [52].

Le processus pathologique peut être situé lors des deux phases, l'exposition à un facteur environnemental délétère pendant la grossesse entraînant une sensibilisation neurobiologique au stress, qui va entraîner une réactivité exagérée à des facteurs de stress à l'adolescence [34]. Le même processus (par exemple d'origine génétique) pourrait aussi être en œuvre pendant tout le développement cérébral, en affectant des processus différents en fonction de l'âge, par exemple la migration neuronale lors du développement cortical précoce, et la plasticité neuronale et l'apoptose à l'adolescence [9]. Dans tous les modèles, le cortex préfrontal apparaît comme une zone clé, et ce en accord avec le modèle initial proposé par Weinberger en 1987 [54]. Cette zone, dont le développement est spécifiquement humain, est impliquée dans des processus cognitifs de haut niveau (abstraction, planification, attention sélective, mémoire de travail) ; et également via ses connexions avec le cortex temporal dans d'autres fonctions cognitives telles qu'apprentissage, mémoire, émotions, langage [6].

Un déterminisme multifactoriel

Même si les questions en suspens sont très nombreuses sur la chronologie et la nature des événements neurobiologiques impliqués dans le processus étiopathogénique, ces modèles permettent d'intégrer au moins partiellement dans une hypothèse unique les arguments des modèles neurodéveloppementaux et neuroprogressifs.

Dans tous les modèles, l'accent est mis sur le caractère multifactoriel des troubles, qui nécessite l'interaction de différents facteurs de risque génétiques et environnementaux. Un point essentiel concernant les interactions gènes-environnement est qu'il n'est pas possible de déduire les facteurs de risque impliqués à partir de la période de survenue de la perturbation développementale [6]. Toutes les combinaisons sont possibles. Par exemple, une lésion cérébrale précoce liée à des facteurs environnementaux périnataux peut avoir une traduction clinique en interagissant avec les facteurs génétiques de vulnérabilité pour la schizophrénie qui interviennent à un stade tardif de la maturation cérébrale. Inversement, des perturbations précoces du développement cérébral de déterminisme génétique peuvent s'exprimer cliniquement exclusivement en cas d'exposition à des facteurs de risque environnementaux tardifs.

Plasticité neuronale et dysconnectivité

Dans la cascade d'événements aboutissant à l'apparition d'une schizophrénie, il est indispensable de prendre en compte les mécanismes de plasticité neuronale [30, 38, 55]. Selon l'équipe de Friston [14, 42], un dysfonctionnement de la plasticité synaptique serait un mécanisme physiopathologique central dans la schizophrénie. Ce dysfonctionnement serait sous-tendu au niveau neurobiologique par une dysrégulation des récepteurs glutamatergiques. Au niveau neuropathologique, l'altération de la plasticité synaptique se traduirait par une modification de la morphologie ou de la topologie des épines dendritiques, du nombre de récepteurs synaptiques, ainsi que de leur composition ou de leurs statuts d'activation. Une anomalie de la plasticité neuronale survenant au cours du développement cérébral aboutirait à des connexions aberrantes. À l'adolescence, l'élimination par élagage synaptique des connexions peu actives révélerait les aberrations de connexions entre réseaux neuronaux. Les perturbations de la connectivité synaptique pourraient être non pas primaires mais secondaires à des anomalies neurodéveloppementales préexistantes, qui pourraient conditionner la diminution d'expression de certains gènes impliqués dans le relargage des neurotransmetteurs, rendant la synapse moins active et donc plus vulnérable à l'apoptose synaptique.

Les connections synaptiques aberrantes pourraient induire ou être secondaires à des anomalies de synchronisation neuronale [45]. Ce mécanisme de liage temporel par synchronie de l'activité neuronale permet d'intégrer les informations (émotions, perceptions, pensées et actions) émanant de réseaux distribués entre différentes aires cérébrales fonctionnant en parallèle et de coordonner les activités cérébrales pour former une activité cognitive unifiée. Les anomalies de synchronisation pourraient être la conséquence ou l'expression électrophysiologique de perturbations neurodéveloppementales.

On peut également les envisager comme étant à l'origine des anomalies de développement des réseaux

neuronaux, dans la mesure où les oscillations et leur synchronisation jouent un rôle crucial dans le développement, la maturation et la restructuration des réseaux neuronaux auto-organisés. La compétition qui se crée au cours du développement entre les différents groupes neuronaux aboutit à un véritable « darwinisme neuronal », dans la mesure où les groupes neuronaux qui sont sélectionnés sont ceux qui répondent le mieux aux contraintes liées à l'environnement et à la tâche. Alors que le développement des réseaux neuronaux dépend du caractère quantitatif de l'activité neuronale en termes d'intensité de production des oscillations, la stabilisation et l'élagage synaptique dépendent eux du caractère qualitatif de l'activité neuronale en termes de précision de synchronisation des oscillations. Une perte de précision dans la synchronisation peut alors se répercuter sur la structure par une perte de précision dans la connectivité synaptique et/ou anatomique.

Dans ce contexte où la dysconnectivité synaptique et/ou anatomique rend à son tour le système défaillant dans le codage temporel des informations, le pic de synchronisation en haute fréquence (bêta et gamma) normalement attendu à la fin de l'adolescence ne peut se produire correctement : ce qui pourrait expliquer le fait que la maladie ne se déclenche qu'à la fin de l'adolescence, c'est-à-dire au moment où le cerveau doit atteindre un niveau adulte de précision dans la synchronisation de ses activités rythmiques. La maturation au moment de la puberté des systèmes impliqués dans la synchronisation des oscillations, tels que les interneurones GABA ou les interactions NMDA-dopamine, pourrait également jouer un rôle. Ainsi, des anomalies des mécanismes impliqués dans la production et la synchronisation des oscillations électriques du cerveau peuvent entraver le développement et la structuration des circuits neuronaux, en termes de connectivité. La dysconnectivité qui en résulte entrave, à son tour, l'encodage temporel des informations et la synchronisation des oscillations.

Au final, ce cercle vicieux présent au cours du neurodéveloppement aboutit à une décompensation du système lorsque celui-ci, arrivant à la fin de son développement, ne peut plus compenser par des processus d'auto-organisation, une accumulation devenue trop importante de connexions aberrantes.

Synthèse

Les débats opposant les partisans des modèles neurodéveloppementaux et neuroprogressifs peuvent être actuellement considérés comme aussi obsolètes que ceux opposant les partisans des modèles génétiques à ceux des modèles environnementaux de la schizophrénie. L'émergence d'une schizophrénie peut être considérée comme la voie finale commune d'une chaîne causale complexe, le trouble n'apparaissant qu'à l'issue d'une cascade d'événements avec des réactions en chaîne [55]. Ce processus est schématisé dans la figure 23-2. Il s'agit donc d'un modèle probabiliste et non déterministe, où la vulnérabilité pour la schizophrénie est liée à l'interaction de multiples facteurs, de même que l'expression de cette vulnérabilité.

Si l'on admet que le processus aboutissant à l'apparition du trouble se décline dans toutes les étapes de la maturation cérébrale de la conception à l'âge adulte, la question centrale n'est donc plus de déterminer quelle est la période clé où se met en place le processus pathologique. Il s'agit plutôt de comprendre comment se déroule cette cascade d'évènements, quels sont les facteurs étiopathogéniques et les mécanismes neurobiologiques qui entraînent le passage d'une phase à l'autre, ou inversement, l'interruption du processus.

S'il existe un consensus sur l'existence d'anomalies de la structure cérébrale, la question la plus cruciale n'est peut-être plus actuellement celle de leur évolutivité ou de leur caractère statique. Une autre question clé est de déterminer si les changements structuraux sont inauguraux ou secondaires à des anomalies fonctionnelles [9]. Cette question revient là aussi à sortir des modèles de causalité linéaire et à considérer le cerveau comme un système complexe, avec des interactions réciproques entre la structure et la fonction.

Enjeux cliniques

Contexte

Les enjeux cliniques ont en théorie une place limitée dans le cadre d'un chapitre consacré aux modèles étiopathogéniques de la schizophrénie. Les connaissances sur l'étiologie de ce trouble, quelles que soient les avancées faites au cours des dernières décennies, restent pour le moment parcellaires, et les modèles étiopathogéniques sont des constructions théoriques essentiellement spéculatives. La translation de ces recherches à des applications cliniques paraît donc un exercice à haut risque. Certains auteurs étant adeptes de ce type d'exercice, nous évoquerons néanmoins ici ce point.

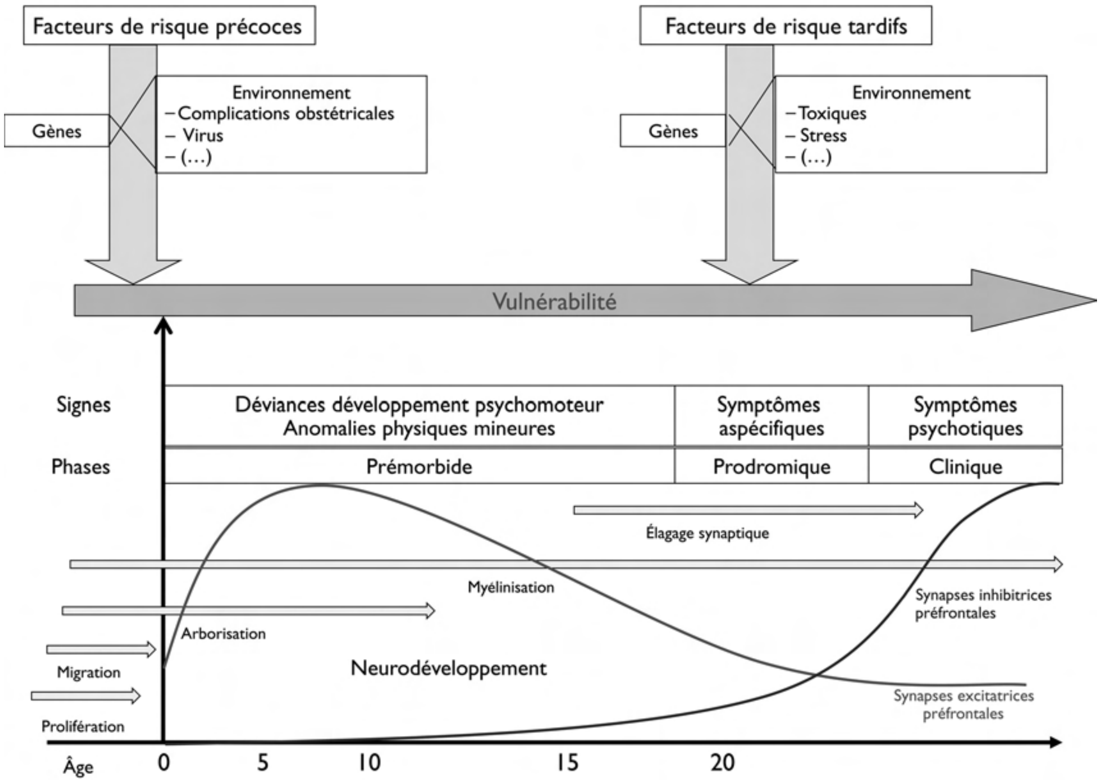


FIGURE 23-2. – Représentation synthétique du modèle neurodéveloppemental de la schizophrénie. (Adapté de Lieberman et al. [27], Insel et al. [22])

Modèles neurodéveloppementaux

Il faut remarquer, là encore sans parti pris, que les tentatives de translation clinique sont le plus souvent modérées et prudentes dans le cadre des modèles neurodéveloppementaux. Il s'agit le plus souvent de propositions d'actions de santé publique entrant dans le cadre de programmes de prévention primaire visant à réduire l'exposition à des facteurs de risque, telles que diminuer la morbidité obstétricale, la consommation de cannabis, voire promouvoir des programmes de conseil génétique… Le fait que ces modèles postulent l'existence d'anomalies structurelles précoces statiques explique cette prudence, les possibilités d'intervention sur la lésion elle-même étant réduites, il s'agit donc d'empêcher son apparition ou l'impact de facteurs environnementaux favorisant son expression clinique. À noter néanmoins que l'on retrouve régulièrement dans la littérature des propositions d'identification de sujets à risque sur la base de leur exposition à des facteurs de risque de perturbations du neurodéveloppement. Toutefois, ces propositions n'ont jamais dépassé le stade de la phrase rituelle de conclusion des articles de recherche, qu'il faut malgré tout justifier par leur possible application clinique.

Modèles neuroprogressifs

En revanche, la translation clinique des modèles neuroprogressifs suscite depuis une dizaine d'années un enthousiasme spectaculaire, notamment comme justification neurobiologique à la mise en place de programmes de dépistage et d'intervention précoce. Il est d'ailleurs difficile de savoir quel est le *primum movens*, à déterminer si ce mouvement international visant à promouvoir ces programmes a favorisé l'élaboration de modèles étiopathogéniques justifiant a posteriori leur mise en place, ou vice versa. Nous avons déjà évoqué l'argumentaire fondé sur l'association entre durée de

psychose non traitée et mauvais pronostic, qui postule que réduire la durée de psychose non traitée améliore le pronostic. Cet argumentaire a pour justification neurobiologique l'hypothèse selon laquelle un processus neurotoxique serait en œuvre dans la phase d'entrée dans la maladie. La mise en place la plus précoce possible du traitement (antipsychotique) permettrait de stopper/ralentir ce processus de perte tissulaire et par là même de prévenir une évolution péjorative [27]. Une étude suggérant l'existence d'un effet neuroprotecteur des antipsychotiques de seconde génération, tandis que les antipsychotiques de première génération auraient un possible effet neurotoxique, a été publiée par l'équipe de Lieberman [28]. Le critère permettant de juger de cet effet neuroprotecteur/neurotoxique étant la réduction du volume de substance grise au bout de deux ans de traitement. Dans cette même perspective, Cannon propose que des traitements préventifs par antioxydants, acide gras essentiels, modulateurs glutamatergiques, pourraient freiner le processus évolutif [6].

Ainsi, les modèles neuroprogressifs ont contribué directement ou indirectement à la mise en œuvre de programmes de dépistage dans de nombreux pays, avec le postulat que les traitements actuellement disponibles étaient susceptibles non seulement d'améliorer les symptômes, mais également de changer l'histoire naturelle de la maladie en limitant la progression des anomalies structurelles neurologiques. À noter que cette propriété neuroprotectrice serait d'après les partisans de cette hypothèse essentiellement une propriété des antipsychotiques de deuxième génération. On peut remarquer que l'engouement pour les programmes de dépistage précoce (c'est-à-dire de mise en place précoce d'un traitement antipsychotique) coïncide avec la mise sur le marché de ces molécules [50].

D'autres partisans de la mise en place de programmes de dépistage précoce tels que McGlashan tiennent des discours plus modérés. Selon cet auteur, les traitements antipsychotiques, qu'ils soient médicamenteux ou psychothérapeutiques, pourraient avoir un rôle facilitateur sur les processus de plasticité neuronale, sans passer par un effet « neuroprotecteur ». En d'autres termes, ces traitements n'agiraient pas en favorisant la survie neuronale, mais en permettant au patient de sortir d'un univers psychotique appauvri en stimulations et donc d'enrichir son environnement [30].

L'enthousiasme suscité par les applications de l'hypothèse neurotoxique a entraîné des prises de position passionnelles. Toute tentative de mise en doute du bénéfice réel de ces programmes et de mise en exergue des risques liés à un traitement par antipsychotique chez des personnes n'ayant pas encore débuté la maladie entraînait immanquablement des accusations à type de non-assistance à personne en danger et de perte de chance pour les patients. Le fait que les études sur les programmes de dépistage précoce n'ont pas montré de réel bénéfice à long terme a contribué à apaiser les débats [2 , 32]. En tout état de cause, l'intérêt d'un dépistage précoce peut se justifier par des arguments cliniques sans avoir recours à des arguments neurobiologiques tels qu'une journée de plus sans antipsychotique égale des neurones en moins.

De plus, même si les propriétés neuroprotectrices des psychotropes sont bien documentées, ces effets ont été mis en évidence essentiellement chez l'animal [21 , 32]. Les implications fonctionnelles de ces effets neuroprotecteurs dans les pathologies psychiatriques et neurologiques humaines sont incertaines. L'effet neuroprotecteur des antipsychotiques est moins clairement établi chez l'animal que celui des thymorégulateurs et des antidépresseurs. En revanche, comme nous l'avons déjà évoqué, ces traitements pourraient être neurotoxiques, comme le suggèrent les données d'imagerie montrant une association entre l'aggravation des anomalies structurelles cérébrales et la dose cumulée d'antipsychotiques [19, 32]. De même, le fait que l'exposition aux antipsychotiques est un facteur de risque bien documenté pour la survenue de dyskinésies tardives plaide en faveur de la neurotoxicité de ces molécules.

Anomalies de la structure cérébrale

Un point consensuel, quel que soit le modèle, est l'existence d'anomalies de la structure cérébrale dans la schizophrénie. La prise en compte de cette donnée dans la pratique clinique doit être prudente. Il faut tout d'abord rappeler que cette information est pertinente à l'échelon du groupe, mais qu'à l'échelon individuel, elle n'a pas de conséquence tant en termes diagnostique ou pronostique ou que pour le choix de la stratégie thérapeutique. L'imagerie cérébrale n'a d'intérêt dans la pratique clinique que pour le diagnostic différentiel, c'est-à-dire pour éliminer une pathologie neurologique à l'origine des symptômes psychotiques.

La connaissance de ces anomalies de la structure cérébrale modifie forcément la représentation de la maladie et de son évolution. Un argument souvent avancé par

les opposants à l'hypothèse neurodéveloppementale est qu'elle favorise, en postulant l'existence d'une lésion statique, une représentation péjorative de la maladie et de ses potentialités évolutives, notamment concernant les capacités de rémission. L'hypothèse neuroprogressive serait ainsi porteuse d'espoir en ouvrant la porte à des possibilités d'intervention susceptibles de modifier la marche de la maladie et d'améliorer le pronostic. Ces deux positions extrêmes sont clairement caricaturales.

Concernant la vision pessimiste générée par l'hypothèse neurodéveloppementale, elle n'est pas fondée si l'existence de lésions cérébrales précoces est considérée comme une caractéristique augmentant la vulnérabilité pour la schizophrénie. L'expression de cette vulnérabilité, qui est probablement très fréquente en population générale, n'a rien d'inéluctable. Elle va dépendre d'une cascade d'événements ultérieurs sur lesquels des programmes de santé publique en population générale peuvent avoir un impact préventif, et sont dans tous les cas utiles pour la promotion de la santé mentale en général (lutte contre les abus sexuels, l'exposition au cannabis, la discrimination, apprentissage dès l'enfance de stratégies cognitives pour réduire les biais cognitifs favorisant l'émergence de symptômes psychotiques).

Le message d'espoir porté par l'hypothèse neuroprogressive doit inversement être relativisé. L'espoir est fondé exclusivement en cas de possibilités d'intervention thérapeutique sur le processus actif. Sinon, les représentations associées à une destruction progressive de la substance cérébrale ne sont guère optimistes, avec en arrière-plan l'exemple des maladies neurologiques neurodégénératives pour lesquelles les ressources thérapeutiques sont plus que modestes.

Une règle de base est que l'extrapolation des données d'imagerie cérébrale en termes fonctionnels doit toujours être prudente. Comme nous l'avons vu précédemment, l'imagerie montrant une aggravation des lésions peut ne pas concorder avec la clinique. Les « lésions » peuvent augmenter ou régresser très rapidement. Le postulat selon lequel une réduction de substance est péjorative peut également être remis en cause, il pourrait également s'agir d'un processus adaptatif permettant de réduire les conséquences fonctionnelles d'autres anomalies. Dans tous les cas, la répercussion fonctionnelle d'une lésion cérébrale est très variable d'un individu à l'autre, notamment grâce aux mécanismes de plasticité cérébrale qui permettent de recruter via des réorganisations des connexions synaptiques les réseaux fonctionnels existants ou alternatifs [38]. Que les lésions cérébrales soient statiques ou évolutives, cette perspective ouvre potentiellement le champ à des possibilités d'interventions thérapeutiques favorisant la mise en œuvre de ces mécanismes de plasticité, telles que la remédiation cognitive par exemple.

Conclusion

Les modèles étiopathogéniques de la schizophrénie reflètent l'état des connaissances à un moment donné. L'émergence de nouveaux modèles coïncide le plus souvent avec des avancées thérapeutiques ou techniques. Ainsi, le modèle hyperdopaminergique de la schizophrénie a été élaboré après la découverte des neuroleptiques puis de leur propriété antidopaminergique, et l'observation des « pharmaco-psychoses » induites par les agonistes dopaminergiques. Le développement des techniques d'imagerie cérébrale a joué un rôle clé dans l'élaboration des modèles neurodéveloppementaux. La mise sur le marché des antipsychotiques de deuxième génération a coïncidé avec l'engouement pour les programmes de dépistage précoce et l'élaboration de l'hypothèse neurotoxique/neurodégénérative. Bien sûr, tout ceci est très schématique, un modèle ne succède pas à l'autre, mais vient plutôt complexifier des modèles préexistants. L'hypothèse fonctionnelle dopaminergique a ainsi été intégrée dès le départ dans les modèles neurodéveloppementaux [54]. L'hypothèse neuroprogressive avait été défendue par des auteurs tels que Lynn De Lisi, que l'on ne peut guère suspecter d'être inféodée à l'industrie pharmaceutique et à la promotion de nouveaux marchés, avant la mise sur le marché des antipsychotiques de deuxième génération [9].

Le bilan de plus de cent ans de recherche sur l'étiologie de la démence précoce, puis de la schizophrénie, est donc contrasté. Des avancées ont été faites, notamment dans l'identification des facteurs de risque, des bases neuro-anatomiques et des mécanismes neurobiologiques. Cependant les questions en suspens restent plus nombreuses que les réponses. Hormis celles déjà évoquées précédemment, se pose également la question de la spécificité diagnostique de ces modèles. Celle-ci paraît très faible, puisque des hypothèses neurodéveloppementales et/ou neuroprogressives sont proposées pour un grand nombre de troubles psychiatriques de l'enfant et de l'adulte : autisme, anorexie mentale, troubles de l'humeur, trouble obsessionnel

compulsif, etc. Une autre question est celle de l'hétérogénéité de la schizophrénie et du fait que seules certaines formes de schizophrénie seraient de déterminisme neurodéveloppemental ou neuroprogressif. Nous ne l'avons délibérément pas abordée de manière détaillée car ces débats nous paraissent tautologiques en l'état actuel des connaissances, puisqu'aucune validation externe des catégorisations proposées n'est possible. Sans ignorer les études montrant par exemple que les perturbations neurodéveloppementales sont plus fréquentes dans les formes à début précoce [37, 46], l'extrapolation de ces résultats à la création de sous-groupes de schizophrénie nous paraît avoir un intérêt incertain en termes de recherche étiologique. On ignore en effet si le critère de catégorisation est un critère étiologique (processus étiopathogénique différent) ou un critère pronostique (même processus étiopathogénique mais de gravité différente).

Les modèles étiopathogéniques de la schizophrénie doivent être considérés comme ce qu'ils sont, c'est-à-dire des hypothèses heuristiques de travail, qui permettent à un moment donné de structurer la recherche et de générer de nouvelles hypothèses. Ils influent obligatoirement sur nos représentations de la maladie et celle que nous transmettons aux patients et à leurs proches, ainsi qu'au grand public. De ce fait, nous devons rester vigilants en gardant en mémoire leur caractère spéculatif, et donc le fait qu'ils sont à tout moment susceptibles d'être réfutés.

Références

1. Avila MT, Sherr J, Valentine LE et al. Neurodevelopmental interactions conferring risk for schizophrenia : a study of dermatoglyphic markers in patients and relatives. Schizophr Bull, 2003, *29* : 595-605.
2. Bosanac P, Patton GC, Castle DJ. Early intervention in psychotic disorders : faith before facts ? Psychol Med, 2010, *40* : 353-358.
3. Breier A, Schreiber M, Dyer J, Pickar D. National Institute of Mental Health Longitudinal study of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry, 1991, *48* : 239-246.
4. Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia : historical and meta-analytic review. Am J Psychiatry, 2002, *159* : 1080-1092.
5. Cannon M, Tarrant C, Huttunen MO, Jones P. Childhood development and later schizophrenia : evidence from genetic high-risk and birth cohort studies. Cambridge, Cambridge University Press, 2003 : 100-123.
6. Cannon TD, van Erp TG, Bearden CE et al. Early and late neurodevelopmental influences in the prodrome to schizophrenia : contributions of genes, environment, and their interactions. Schizophr Bull, 2003, *29* : 653-669.
7. Cannon TD. Neurodevelopment and the transition from schizophrenia prodrome to schizophrenia : research imperatives. Biol Psychiatry, 2008, *64* : 737-738.
8. Compton MT, Walker EF. Physical manifestations of neurodevelopmental disruption : are minor physical anomalies part of the syndrome of schizophrenia ? Schizophr Bull, 2009, *35* : 425-436.
9. DeLisi LE. The concept of progressive brain change in schizophrenia : implications for understanding schizophrenia. Schizophr Bull, 2008, *34* : 312-321.
10. Ellison-Wright I, Glahn DC, Laird AR et al. The anatomy of first-episode and chronic schizophrenia : an anatomical likelihood estimation meta-analysis. Am J Psychiatry, 2008, *165* : 1015-1023.
11. Fatemi SH, Folsom TD. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. Schizophr Bull, 2009, *35* : 528-548.
12. Fish B, Marcus J, Hans SL et al. Infants at risk for schizophrenia : sequelae of a genetic neurointegrative defect. A review and replication analysis of pandysmaturation in the Jerusalem Infant Development Study. Arch Gen Psychiatry, 1992, *49* : 221-235.
13. Fornito A, Yucel M, Dean B et al. Anatomical abnormalities of the anterior cingulate cortex in schizophrenia : bridging the gap between neuroimaging and neuropathology. Schizophr Bull, 2009, *35* : 973-993.
14. Friston K. Disconnection and cognitive dysmetria in schizophrenia. Am J Psychiatry, 2005, *162* : 429-432.
15. Glantz LA, Gilmore JH, Lieberman JA, Jarskog LF. Apoptotic mechanisms and the synaptic pathology of schizophrenia. Schizophr Res, 2006, *81* : 47-63.
16. Gogtay N, Thompson PM. Mapping gray matter development : implications for typical development and vulnerability to psychopathology. Brain Cogn, 2010, *72* : 6-15.
17. Hafner H. Prodrome, onset and early course of schizophrenia. Cambridge, Cambridge University Press, 2003 : 124-147.
18. Harrison PJ. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. Brain, 1999, *122* : 593-624.
19. Ho BC, Andreasen NC, Ziebell S et al. Long-term Antipsychotic Treatment and Brain Volumes : A Longitudinal Study of First-Episode Schizophrenia. Arch Gen Psychiatry, 2011, *68* : 128-137.
20. Hulshoff Pol HE, Kahn RS. What happens after the first episode ? A review of progressive brain changes in chronically ill patients with schizophrenia. Schizophr Bull, 2008, *34* : 354-366.
21. Hunsberger J, Austin DR, Henter ID, Chen G. The neurotrophic and neuroprotective effects of psychotropic agents. Dialogues Clin Neurosci, 2009, *11* : 333-348.
22. Insel TR. Rethinking schizophrenia. Nature, 2010, *468* : 187-193.
23. Jones P, Murray R. The genetics of schizophrenia is the genetics of neurodevelopment. British Journal of Psychiatry, 1991, *158* : 615-623.

24. KESHAVAN MS, HOGARTY GE. Brain maturational processes and delayed onset in schizophrenia. Dev Psychopathol, 1999, *11* : 525-543.
25. KURTZ MM. Neurocognitive impairment across the lifespan in schizophrenia : an update. Schizophr Res, 2005, *74* : 15-26.
26. LAZAR NL, NEUFELD RW, CAIN DP. Contribution of nonprimate animal models in understanding the etiology of schizophrenia. J Psychiatry Neurosci, 2011, *36* : e5-29.
27. LIEBERMAN JA, PERKINS D, BELGER A et al. The early stages of schizophrenia : speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. Biol Psychiatry, 2001, *50* : 884-897.
28. LIEBERMAN JA, TOLLEFSON GD, CHARLES C et al. Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. Arch Gen Psychiatry, 2005, *62* : 361-370.
29. MCGLASHAN TH, HOFFMAN RE. Schizophrenia as a disorder of developmentally reduced synaptic connectivity. Arch Gen Psychiatry, 2000, *57* : 637-648.
30. MCGLASHAN TH. Is active psychosis neurotoxic ? Schizophr Bull, 2006, *32* : 609-613.
31. MESHOLAM-GATELY RI, GIULIANO AJ, GOFF KP et al. Neurocognition in first-episode schizophrenia : a meta-analytic review. Neuropsychology, 2009, *23* : 315-336.
32. MONCRIEFF J. Questioning the « neuroprotective » hypothesis : does drug treatment prevent brain damage in early psychosis or schizophrenia ? Br J Psychiatry, 2011, *198* : 85-87.
33. MURRAY RM, LEWIS SW. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder ? Br Med J, 1987, *295* : 681-682.
34. PANTELIS C, YUCEL M, WOOD SJ et al. Structural brain imaging evidence for multiple pathological processes at different stages of brain development in schizophrenia. Schizophr Bull, 2005, *31* : 672-696.
35. PETERSEN L, MORTENSEN PB, PEDERSEN CB. Paternal age at birth of first child and risk of schizophrenia. Am J Psychiatry, 2010, *168* : 82-88.
36. RAJJI TK, ISMAIL Z, MULSANT BH. Age at onset and cognition in schizophrenia : meta-analysis. Br J Psychiatry, 2009, *195* : 286-293.
37. RAPOPORT JL, ADDINGTON AM, FRANGOU S, PSYCH MR. The neurodevelopmental model of schizophrenia : update 2005. Mol Psychiatry, 2005, *10* : 434-449.
38. RUND BR. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder ? Nord J Psychiatry, 2009, *63* : 196-201.
39. RUSSELL AJ, MUNRO JC, JONES PB et al. Schizophrenia and the myth of intellectual decline. Am J Psychiatry, 1997, *154* : 635-639.
40. SCHMITHORST VJ, YUAN W. White matter development during adolescence as shown by diffusion MRI. Brain Cogn, *72* : 16-25.
41. SCHNIEDER TP, DWORK AJ. Searching for neuropathology : gliosis in schizophrenia. Biol Psychiatry, 2011, *69* : 134-139.
42. STEPHAN KE, FRISTON KJ, FRITH CD. Dysconnection in schizophrenia : from abnormal synaptic plasticity to failures of self-monitoring. Schizophr Bull, 2009, *35* : 509-527.
43. TAKAHASHI T, WOOD SJ, YUNG AR et al. Progressive gray matter reduction of the superior temporal gyrus during transition to psychosis. Arch Gen Psychiatry, 2009, *66* : 366-376.
44. TSENG KY, CHAMBERS RA, LIPSKA BK. The neonatal ventral hippocampal lesion as a heuristic neurodevelopmental model of schizophrenia. Behav Brain Res, 2009, *204* : 295-305.
45. UHLHAAS PJ, HAENSCHEL C, NIKOLIC D, SINGER W. The role of oscillations and synchrony in cortical networks and their putative relevance for the pathophysiology of schizophrenia. Schizophr Bull, 2008, *34* : 927-943.
46. VERDOUX H, GEDDES JR, TAKEI N et al. Obstetric complications and age at onset in schizophrenia : an international collaborative meta-analysis of individual patient data. Am J Psychiatry, 1997, *154* : 1220-1227.
47. VERDOUX H, VAN OS J, MAURICE-TISON S et al. Is early adulthood a critical developmental stage for psychosis proneness? A survey of delusional ideation in normal subjects. Schizophr Res, 1998, *29* : 247-254.
48. VERDOUX H. Modèles animaux et hypothèse neurodéveloppementale des schizophrénies. *In* : Dalery J, d'Amato T. La schizophrénie : Recherches actuelles et perspectives. Paris, Masson, 1999 : 257-271.
49. VERDOUX H, LIRAUD F, BERGEY C et al. Is the association between duration of untreated psychosis and outcome confounded ? A two year follow-up study of first-admitted patients. Schizophrenia Research, 2001, *49* : 231-241.
50. VERDOUX H, COUGNARD A. The early detection and treatment controversy in schizophrenia research. Current Opinion in Psychiatry, 2003, *16* : 175-179.
51. WAHLSTROM D, COLLINS P, WHITE T, LUCIANA M. Developmental changes in dopamine neurotransmission in adolescence : behavioral implications and issues in assessment. Brain Cogn, 2010, *72* : 146-159.
52. WALKER E, MITTAL V, TESSNER K. Stress and the hypothalamic pituitary adrenal axis in the developmental course of schizophrenia. Annu Rev Clin Psychol, 2008, *4* : 189-216.
53. WEINBERG SM, JENKINS EA, MARAZITA ML, MAHER BS. Minor physical anomalies in schizophrenia : a meta-analysis. Schizophr Res, 2007, *89* : 72-85.
54. WEINBERGER DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry, 1987, *44* : 660-669.
55. WEINBERGER DR, MCCLURE RK. Neurotoxicity, neuroplasticity, and magnetic resonance imaging morphometry : what is happening in the schizophrenic brain ? Arch Gen Psychiatry, 2002, *59* : 553-558.
56. WELHAM J, ISOHANNI M, JONES P, MCGRATH J. The antecedents of schizophrenia : a review of birth cohort studies. Schizophr Bull, 2009, *35* : 603-623.
57. WOODBERRY KA, GIULIANO AJ, SEIDMAN LJ. Premorbid IQ in schizophrenia : a meta-analytic review. Am J Psychiatry, 2008, *165* : 579-587.
58. WRIGHT IC, RABE-HESKETH S, WOODRUFF PW et al. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. Am J Psychiatry, 2000, *157* : 16-25.
59. WYATT RJ. Neuroleptics and the natural course of schizophrenia. Schizophr Bull, 1991, *17* : 325-351.

Aspects thérapeutiques

24

Thérapeutiques médicamenteuses

....

P.-M. Llorca et L. Samalin

Les neuroleptiques et les antipsychotiques « atypiques » ou de seconde génération sont la pierre angulaire de toutes les stratégies thérapeutiques dans la schizophrénie. Leur apparition dans la pharmacopée, à la fin des années 1950 pour les premiers et à l'aube des années 1990 pour les seconds, a modifié la prise en charge des troubles schizophréniques. Leur efficacité sur certaines dimensions symptomatiques de cette pathologie est incontestable, mais les profils d'action spécifiques de chacune des molécules sont insuffisamment définis.

Certains problèmes cliniques associés à leur maniement (définition de la dose, durée des traitements, choix de la forme galénique, thérapeutiques adjuvantes, polypharmacothérapie, gestion des effets indésirables…) ne sont pas résolus et sont objets de débats.

D'autres pistes pharmacologiques ont été explorées avec des résultats pour l'instant mitigés. Certaines molécules semblent proches de l'arrivée sur le marché et représentent peut-être l'avenir de la prise en charge pharmacologique de la schizophrénie.

Nous allons donc aborder les différents aspects évoqués en essayant de dégager les aspects actuels (et donc peut-être bientôt démodés !) qui président à la mise en œuvre de ces stratégies médicamenteuses.

Efficacité et profil d'action des neuroleptiques et des antipsychotiques

Aspect historique

Neuroleptiques

Après la description princeps de Delay et Deniker, l'efficacité clinique des neuroleptiques a été « démontrée » tout d'abord par le rapport de séries de cas, puis par des études cliniques.

Klein et Davis ont dans une revue de la littérature rapporté cent études en double aveugle contre placebo qui évaluaient l'efficacité de la chlorpromazine et de différents antipsychotiques dans le traitement des schizophrénies [32]. Ce travail démontrait l'existence d'une action cliniquement significative par rapport au placebo sur la symptomatologie productive survenant au cours des six premières semaines. Ces molécules montraient également un effet sur les capacités d'insertion sociale des patients. Malgré des méthodologies n'ayant pas grand-chose à voir avec celles développées depuis

les années 1990, cette compilation des travaux scientifiques retrouve plusieurs aspects essentiels dans le profil d'action des neuroleptiques :

– l'action prépondérante sur la symptomatologie positive de la schizophrénie ;
– le délai d'action qui reste à préciser ;
– les conséquences fonctionnelles de l'effet clinique.

Des études plus récentes [5, 17, 30] utilisant les critères diagnostiques actuels et des outils d'évaluation prenant en compte les différentes dimensions de la maladie (positive, négative notamment) ont confirmé cette action des différentes molécules de ce groupe. La chlorpromazine en a longtemps été le chef de file avant l'arrivée sur le marché de l'halopéridol, considéré pendant longtemps comme la référence (le *gold standard*) en matière d'efficacité antipsychotique. La plupart des recommandations de pratique clinique soulignaient l'intérêt, dans les épisodes aigus et dans le traitement au long cours, des neuroleptiques et de leur chef de file.

Antipsychotiques de seconde génération

À la suite de la démonstration de l'action de la clozapine dans la schizophrénie résistante [29], est apparue cette nouvelle catégorie « les antipsychotiques atypiques » ou de seconde génération (APIIG).

La notion d'atypicité [40] est restée essentiellement clinique en dépit de multiples tentatives pour produire une définition pharmacologique. Il s'agirait du regroupement hétérogène de quelques molécules possédant les caractéristiques suivantes :

– une action pharmacodynamique sur la neurotransmission différente de celle des neuroleptiques avec une implication d'autres systèmes de neurotransmission ;
– des effets extrapyramidaux induits rares ou absents ;
– une activité plus marquée sur la symptomatologie négative.

À partir de 1997, la plupart des recommandations professionnelles (celle de l'Association des psychiatres américains notamment) préconisent d'utiliser les antipsychotiques de seconde génération en première intention, reléguant les neuroleptiques comme produits de seconde ligne. Ces propositions sont formulées du fait de l'efficacité antipsychotique considérée comme supérieure et surtout de la meilleure tolérance neurologique.

Dès 2000, certains auteurs (principalement britanniques) contestent l'intérêt de ces produits de deuxième génération, ne leur reconnaissant aucun intérêt spécifique, une mauvaise tolérance métabolique et surtout un rapport coût-efficacité défavorable [21]. Ces auteurs évoquent de même des problèmes méthodologiques pour expliquer la supériorité constatée dans les différentes études contrôlées randomisées (en particulier la dose du comparateur choisi, halopéridol).

Critères de choix des antipsychotiques

Depuis le début du XXI[e] siècle, plusieurs études de grande ampleur financées par les instituts de santé américains (*National Institute for Mental Health*) et britanniques (*Health technology assessment program* pour le *United Kingdom National Health Service*), ont tenté de préciser les différences existantes entre les molécules de première et de seconde générations. Elles ont été menées dans des conditions naturalistes. Elles visent à évaluer les différents composés chez des patients proches de ceux traités par les cliniciens au quotidien [28, 41].

Les résultats sont insatisfaisants. Ils confirment que la supériorité des antipsychotiques de seconde génération n'est pas aussi évidente qu'elle pouvait apparaître initialement. De plus, les résultats permettant de préciser que les données du rapport bénéfice/risque ne sont pas d'une aide réelle quant aux profils d'action, donc au choix de chacune des molécules dans des conditions particulières.

Plus récemment, une série de méta-analyses très rigoureuses [35-38] a permis de faire le point sur l'utilisation des neuroleptiques et des antipsychotiques atypiques dans la schizophrénie. Elles reprennent les études ayant comparé les produits deux à deux et permettent ainsi de se faire une représentation de l'emploi des différents composés.

Les profils de tolérance des produits comparés permettaient de mettre en balance la moindre induction d'effets indésirables neurologiques par les produits de seconde génération (par rapport aux neuroleptiques) avec leurs effets métaboliques [50, 51].

En dépit de ces efforts pour fournir une typologie clinique et comparative de l'effet des antipsychotiques, il reste impossible aujourd'hui de fournir des critères de choix, basés sur des preuves pour la mise en œuvre des traitements médicamenteux dans la schizophrénie [39]. Toutefois, différentes recommandations peuvent être argumentées.

Stratégies médicamenteuses basées sur les preuves dans la schizophrénie

Traitement d'un épisode aigu

Choix de la thérapeutique

Les traitements antipsychotiques disponibles sont nombreux (Tableau 24-I) et le choix difficile. La pharmacogénétique a fait naître de réels espoirs, mais, dans ce domaine, son applicabilité reste à démontrer [11].

Il est impossible, sur les données de la littérature, de définir un composé unique à employer en première ligne.

La clozapine, l'amisulpride, l'olanzapine et la rispéridone semblent avoir une supériorité en termes d'*efficacité globale* sur les autres antipsychotiques atypiques et sur les neuroleptiques [16, 37, 38]. La clozapine est réservée aux formes résistantes ou chez lesquelles soit la tolérance est mauvaise, soit la suicidalité est intense [46].

TABLEAU 24-I. – Neuroleptiques et antipsychotiques de seconde génération actuellement disponibles en France.

	Nom commercial	*DCI*	*Forme galénique*
Neuroleptiques			
	Clopixol® Clopixol action semi-prolongée ou prolongée®	Zuclopenthixol Zuclopenthixol décanoate	Comprimé, solution buvable Injectable
	Dogmatil®	Sulpiride	Comprimé, solution buvable, injectable
	Fluanxol® Fluanxol LP®	Flupentixol Flupentixol décanoate	Solution buvable Injectable
	Haldol®	Halopéridol	Comprimé, solution buvable, injectable
	Loxapac®	Loxapine	Comprimé, solution buvable, injectable
	Modécate®	Fluphénazine	Injectable
	Neuleptil®	Propériciazine	Comprimé, solution buvable
	Orap®	Pimozide	Comprimé
	Piportil® Piportil L4®	Pipotiazine Pipotiazine – palmitate ou ester palmitique de pipotiazine	Comprimé, solution buvable Injectable
Antipsychotiques de seconde génération (APIIG)			
	Abilify®	Aripiprazole	Comprimé, orodispersible, injectable
	Leponex®	Clozapine	Comprimé
En cours de développement	*Seroquel Xr®*	*Fumarate de quétiapine*	*Comprimé à libération prolongée*
	Risperdal® Risperdaloro® Risperdalconsta LP®	Rispéridone	Comprimé, solution buvable Orodispersible Injectable action prolongée
	Solian®	Amisulpride	Comprimé, solution buvable, injectable
	Zypadhera®	Olanzapine pamoate monohydraté exprimé en olanzapine	Injectable à libération prolongée
	Zyprexa® Zyprexa VT®	Olanzapine	Comprimé, injectable Orodispersible

Sur le plan de la *tolérance*, les neuroleptiques et notamment l'halopéridol sont associés à un risque de manifestations extrapyramidales plus élevé ainsi qu'au risque de dyskinésies tardives [37]. Parmi les antipsychotiques atypiques, c'est la quétiapine qui aurait la meilleure tolérance neurologique et la rispéridone la plus médiocre, en particulier lorsqu'on augmente les posologies [51].

Pour les antipsychotiques atypiques, c'est le *profil métabolique* (principalement les risques de syndrome métabolique) qui est le facteur le plus péjoratif. L'olanzapine et la clozapine sont les plus mal tolérés sur ce plan ; certaines recommandations préconisent de les éviter en première intention lors des premiers épisodes [8]. L'halopéridol mais également la perphénazine pour les neuroleptiques et l'aripiprazole pour les antipsychotiques atypiques seraient les mieux tolérés sur le plan métabolique [37, 38].

Rispéridone et amisulpride entraînent des *élévations de prolactine* plus importantes que les autres composés (y compris l'halopéridol). Clozapine, aripiprazole et quétiapine à l'inverse ont peu d'effet à ce niveau [10]. Mais la clozapine possède des effets hématologiques qu'il convient de surveiller par une NFS régulière.

Toutefois, les données permettant de proposer une véritable hiérarchie entre les molécules manquent. De plus, le choix du meilleur rapport bénéfice/risque reste très sujet-dépendant.

Le choix des thérapeutiques repose donc sur des critères pragmatiques :

– la *réponse lors d'un épisode antérieur* : l'effet observé lors de l'épisode précédent prédit efficacement la réponse ultérieure ;

– la *tolérance lors d'un épisode antérieur* : les effets indésirables déjà présentés doivent être évités (en utilisant un autre composé ou une dose plus faible) ;

– la *prise en compte du profil général de tolérance de la molécule choisie* (par exemple : éviter une molécule à risque élevé de syndrome métabolique chez un sujet présentant un surpoids ou des facteurs de risque cardiovasculaire) ;

– les *faibles différences dans le domaine de l'action antipsychotique* qui semblent exister (supériorité de la clozapine, l'amisulpride, l'olanzapine et la rispéridone) ;

– les choix éventuels en ce qui concerne le *traitement de maintenance* (en particulier lorsqu'on veut utiliser une forme galénique particulière comme une forme dépôt) ;

– les *préférences du patient* : leur prise en compte est soulignée par les recommandations les plus récentes [8]. Elle permet d'améliorer l'observance.

Situations cliniques particulières

Patient agité

En termes de choix de molécule, de forme galénique et de voie d'administration, les données restent assez pauvres pour comparer toutes les possibilités entre elles.

Quatre études naturalistes [3, 24, 25, 49] montrent l'intérêt de la combinaison halopéridol/prométhazine (Phénergan®) par rapport aux autres stratégies dans la gestion de l'agitation.

Les antipsychotiques atypiques ayant une forme avec administration parentérale (olanzapine, aripiprazole) possèdent un meilleur profil neurologique. Leur efficacité est parfois discutée : les études de mise sur le marché ont été menées dans des populations probablement moins sévères (pour des raisons de faisabilité) que celles rencontrées en pratique d'urgence.

Si les formes parentérales des antipsychotiques (première et deuxième générations) sont à réserver aux cas les plus sévères, l'halopéridol seul ou en association reste un produit de référence [34]. Les antipsychotiques atypiques peuvent être privilégiés lorsqu'on souhaite prendre un relais rapide avec les formes orales [26].

Les benzodiazépines sont également utilisées en situation d'urgence du fait de leur action sédative et de l'absence de risque neurologique [22].

Prise en charge des symptômes négatifs

Tous les antipsychotiques atypiques, mais également l'halopéridol, ont une efficacité sur les symptômes négatifs supérieure à celle du placebo [36]. La clozapine, l'amisulpride, l'olanzapine et la rispéridone semblent posséder une action plus marquée sur cette dimension.

L'efficacité propre sur les signes négatifs primaires a été souvent discutée. Seules les études utilisant de faibles doses d'amisulpride (50 à 300 mg/j) possèdent les qualités méthodologiques permettant de conclure à l'intérêt de cette molécule sur les symptômes négatifs primaires [15, 44].

L'olanzapine aurait également une supériorité par rapport à l'halopéridol [42]. Pour les autres composés, il s'agirait d'une action sur les signes négatifs secondaires.

L'utilisation des antidépresseurs (en association aux antipsychotiques) a été proposée. Malgré des résultats intéressants, les données restent incomplètes [53]. Cette stratégie doit être envisagée en fonction du rapport bénéfice/risque individuel.

> Les symptômes négatifs secondaires doivent être évalués et pris en compte dans la stratégie initiale (par exemple en utilisant préférentiellement des antipsychotiques atypiques). En ce qui concerne les symptômes négatifs primaires, seule l'utilisation soit d'amisulpride à faible dose soit de l'association antipsychotiques atypiques/antidépresseurs possède un niveau de preuve satisfaisant.

Prise en charge de la symptomatologie dépressive

Les symptômes dépressifs sont fréquents chez les patients souffrant de schizophrénie. Leur présence est associée à un pronostic plus péjoratif, tant en termes de fonctionnalité que de pronostic vital, le suicide étant une des causes de mortalité majeure chez les patients souffrant de schizophrénie [23]. Ils sont très fréquents lors des phases aiguës de la maladie et ne justifient pas forcément une thérapeutique durant cette période. Les antipsychotiques atypiques, mieux tolérés sur le plan neurologique, induiraient moins de manifestations dépressives chez ces patients.

De même, contrairement à la croyance longtemps entretenue, l'utilisation des antidépresseurs en association aux antipsychotiques dans la dépression post-psychotique n'entraîne pas de réactivation délirante et permet de traiter ces manifestations [59].

> Il faut évaluer la nécessité de traiter les manifestations dépressives lors d'un épisode aigu, la première option étant de remplacer si nécessaire la thérapeutique en cours par un antipsychotique atypique. Si les manifestations persistent durant l'épisode ou si une dépression post-psychotique apparaît, il faut associer un antidépresseur à dose habituelle au traitement antipsychotique.

Évaluation de la réponse incomplète au traitement instauré

Lors de la mise en place d'un traitement en phase aiguë, les cliniciens sont souvent gênés par l'obtention d'une réponse partielle ou ne correspondant pas aux objectifs attendus. Cette situation, relativement fréquente, soulève des problèmes cliniques et de gestion pharmacologique.

Aspects cliniques

Il convient de confirmer le diagnostic et en particulier l'intrication avec un trouble de l'humeur (comme une dépression psychotique ou une manie délirante) qui peut moins bien répondre à un traitement antipsychotique (en particulier neuroleptique).

La symptomatologie neurologique, telle que l'akathisie ou le parkinsonisme, conséquence des traitements neuroleptiques, peut mimer respectivement une agitation anxieuse ou des symptômes négatifs. Dans ce cas, c'est le passage à un traitement par antipsychotique atypique qui constitue la réponse adéquate.

Dose

Pour chacune des molécules disponibles, issues notamment des études d'enregistrement, des gammes de doses sont proposées.

Il existe une importante *variabilité individuelle* en termes pharmacocinétiques (et donc de taux plasmatique observé) mais également pharmacodynamiques. La fixation aux récepteurs D2, censée sous-tendre l'activité antipsychotique, varie de façon importante d'un sujet à un autre pour une dose donnée [9].

Pour les neuroleptiques, certains considèrent que l'halopéridol perd son rapport bénéfice/risque positif à partir d'une dose de 7,5 mg/j, les effets indésirables neurologiques devenant trop importants [58].

> La détermination de la dose efficace nécessite un ajustement individuel basé sur :
> – l'efficacité clinique observée en fonction de l'objectif initial fixé ;
> – la tolérance neurologique.
> Utiliser des doses plus faibles ou plus importantes que celles recommandées ne doit pas être un obstacle pour le clinicien. Mais ce choix est d'abord dicté par la clinique. Le but est d'éviter soit la survenue d'effets indésirables, soit le risque d'un diagnostic

erroné de résistance au traitement qui altère le pronostic de la maladie pour un patient donné.

Le dosage plasmatique, même si cela ne peut pas être une technique de routine, prend tout son intérêt dans cette situation [7].

Observance

L'observance partielle est un des problèmes principaux du traitement des troubles psychiatriques et notamment de la schizophrénie [43].

Elle est fortement influencée par de nombreux facteurs dont la survenue d'effets indésirables mais également, le vécu subjectif du traitement, les attitudes vis-à-vis des thérapeutiques et l'alliance avec les soignants.

Elle peut être améliorée par l'utilisation de produits bien tolérés, par le choix des formes galéniques mais également par différentes stratégies de psycho-éducation.

L'élément majeur reste son évaluation qui peut être faite en utilisant soit des questions ouvertes, soit des questionnaires permettant de quantifier le phénomène [47].

L'observance pose dès les premières périodes de traitement un problème de repérage pour lequel l'utilisation d'une démarche structurée est indispensable.

Durée avant réévaluation

L'idée d'un délai avant réponse est classique en psychiatrie. Pour les antipsychotiques, plusieurs recommandations (comme par exemple celles du *Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists*) ont proposé de ne considérer un traitement comme inefficace qu'après une période d'exposition de 3 à 6 semaines [45].

Plusieurs travaux menés depuis 2003 [2] montrent que l'essentiel de la réponse est observé durant les deux premières semaines – voire durant la première semaine – de traitement. L'évaluation à deux semaines prédit avec une bonne sensibilité et spécificité la réponse à quatre semaines [27].

Il s'agit d'une modification de perspective majeure. Chez un sujet pour lequel les différents facteurs de confusion évoqués précédemment ont été écartés (diagnostic, observance, dose), une réévaluation de l'effet des thérapeutiques antipsychotiques doit être envisagée dès la deuxième semaine. Elle permettra la mise en place soit d'une stratégie d'augmentation soit d'un changement de thérapeutique. Attendre 4 à 6 semaines n'est pas une stratégie pertinente.

Stratégies en cas de réponse incomplète au traitement

Les stratégies de changement de traitement (*switch*) et d'augmentation de la dose sont des attitudes fréquentes en clinique. Elles sont peu étudiées.

Changement de traitement (switch)

Les motifs du changement dépendent du traitement initial et de la nouvelle molécule. Il peut s'agir de la recherche d'une meilleure efficacité et/ou d'une meilleure tolérance. Parfois, la modification a pour objectif d'avoir une amélioration de l'observance. Enfin, elle peut se faire suite à des demandes du patient ou de la famille.

Il existe différentes études sur ce thème [52, 54] qui ont des méthodologies hétérogènes. Leurs résultats soulignent cependant que le *switch* a un intérêt accru lorsqu'on change de profil pharmacologique en passant d'un composé à un autre.

Lors du *switch* de nombreux effets indésirables peuvent survenir. Il a été décrit des rebonds psychotiques lors de l'arrêt de la clozapine probablement dus à un rebond cholinergique.

Parfois, lors du recouvrement d'une molécule par une autre, on peut observer une potentialisation des effets indésirables des deux antipsychotiques.

Ceci justifie un choix minutieux du traitement et de la dose, avec des temps de titration et de diminution adaptés. Le patient doit être informé et éduqué quant aux éventuels effets attendus.

Dans une enquête chez 263 psychiatres américains, le *switch* était la stratégie thérapeutique perçue comme la plus efficace pour un patient souffrant de schizophrénie répondant à des critères de réponse insuffisante [33]. L'utilisation d'un traitement adjuvant était réservée aux

TABLEAU 24-II. – Stratégies développées lors de la survenue d'effets indésirables au cours d'un changement de traitement (*switch*). (Adapté de Correll [14].)

Effet indésirable	*Attitude correctrice*
Akathisie	Diminuer la dose du nouveau produit Ralentir le *switch* Ajout de benzodiazépine, antihistaminique, bêtabloquant, mirtazapine, gabapentine, faible dose de neuroleptique à faible potentialité
Manie, psychose	Ralentir (ou inverser) la diminution du premier antipsychotique Augmenter le nouveau produit Ajout de benzodiazépine ou valproate
Agitation	Ralentir (ou inverser) la diminution du premier antipsychotique Augmenter le nouveau produit ; ajout de benzodiazépine ou valproate
Anxiété	Dose de départ plus faible Ralentir le *switch* Restreindre l'utilisation de café Ajout de benzodiazépine, antihistaminique, antidépresseur, gabapentine
Insomnie	Ralentir le *switch* Restreindre l'utilisation de café. Ajout de benzodiazépine, antihistaminique, hypnotique
Nausée/vomissement	Moins fréquent avec dose initiale basse Ralentir le *switch* 2 prises par jour Utilisation de nourriture avec lipide pour ralentir l'absorption ; anti-émétique si nécessaire

patients n'ayant pas changé de psychiatre depuis plus de deux ans. On peut inférer que les professionnels répugnent à changer de molécule chez les sujets suivis au long cours même si cette option est la plus efficace. Ceci témoigne de la participation subjective importante aux processus décisionnels de prescription.

Correll et al. ont proposé différentes stratégies d'adaptation lors de ce changement qui sont reportées dans le tableau 24-II [14].

> Le *switch* est une option envisageable en cas de réponse insuffisante au traitement. Il est préférable de changer de profil pharmacologique. Elle nécessite des précautions particulières pour éviter les effets indésirables.

Augmentation de la posologie

Comme nous l'avons vu précédemment, l'ajustement de la dose doit être fait de façon individualisée. Certains patients nécessitent des doses soit plus faibles soit beaucoup plus élevées que celles préconisées pour l'ensemble de la population. L'utilisation de « mégadoses » en vogue à une certaine époque n'a jamais démontré son intérêt à l'échelle d'une population.

> Le repère essentiel de la dose à employer est l'équilibre entre efficacité et tolérance pour un sujet donné.

Résistance au traitement

Stratégie classique devant une résistance

La définition de la résistance a fait l'objet de multiples tentatives. Elle suscite également des controverses. Sur le plan pharmacologique, c'est l'emploi d'au moins deux antipsychotiques à dose efficace (600 mg/j d'équivalent chlorpromazine) pendant une durée de 6 semaines qui peut être considérée comme la plus consensuelle [31].

Seule la clozapine a démontré dans de nombreuses études sa supériorité dans cette indication sur les autres antipsychotiques atypiques et neuroleptiques [39].

Aucun des autres antipsychotiques atypiques n'a démontré un effet comparable en termes d'intensité et de constance chez les sujets résistants, en dépit de quelques études positives sur certaines dimensions symptomatiques.

> La clozapine est insuffisamment employée (notamment en France), mais reste le produit de référence (le *gold standard*) chez les sujets résistants aux neuroleptiques et antipsychotiques de seconde génération après deux essais de deux molécules distinctes pour une durée suffisante (6 semaines) et à dose efficace. Ce traitement impose une surveillance hématologique.

Thérapeutiques adjuvantes

La *monothérapie antipsychotique* reste préconisée dans la plupart des recommandations professionnelles. En pratique clinique, la polypharmacothérapie est la règle, comme le démontrent la majorité des études de prescription (en France et dans d'autres pays) [6]. L'évolution actuelle associe :

– une augmentation des doses totales d'antipsychotiques prescrites ;

– une augmentation de l'utilisation des associations avec les benzodiazépines et les normothymiques.

La *polypharmacothérapie* présente l'intérêt de permettre :

– une action sur des symptômes cibles (symptômes négatifs, dépression…) ;

– une éventuelle synergie pharmacodynamique entre des molécules à profils réceptologiques distincts ;

– une éventuelle potentialisation pharmacocinétique du fait des interactions avec les systèmes de cytochrome.

Sur le plan des inconvénients, on peut citer :

– l'absence de lisibilité de l'action pharmacologique ;

– l'augmentation du risque de survenue des effets indésirables.

Parmi les adjuvants étudiés, sans être exhaustif, figurent les normothymiques (lithium, carbamazepine, valproate), les benzodiazépines, les bêtabloquants, les inhibiteurs de la cholinestérase, les acides gras polyinsaturés, les œstrogènes, les amphétamines. Aucun de ces composés n'a démontré une efficacité spécifique reproductible.

Une étude récente [55] montre l'intérêt de la lamotrigine en adjuvant de la clozapine chez les sujets résistants. Dans ce cas, si l'efficacité est démontrée, les risques associés (du fait des profils de tolérance de chacune des molécules) sont majeurs et limitent les possibilités de mise en œuvre.

> L'emploi des adjuvants est la règle plus que l'exception. Il correspond parfois à une prescription séquentielle, dimensionnelle qui peut alors se justifier (comme lors de l'emploi des antidépresseurs chez les sujets présentant une symptomatologie dépressive), mais les données scientifiques manquent pour valider la plupart des associations rencontrées en pratique quotidienne. En revanche, la « sédimentation » de multiples molécules, sans rationnel ni remise en question, est une tendance qu'il faut éviter en réévaluant régulièrement les prescriptions des patients.

Association d'antipsychotiques

Il s'agit également d'une pratique fréquente. Elle se justifie par la nécessité de renforcer l'action obtenue avec la première molécule. Les données contrôlées permettant de confirmer ce type d'association manquent.

Pour éviter des prescriptions totalement erratiques dans ce cas, il convient de n'associer que des molécules possédant des profils réceptoriels différents, comme l'aripiprazole avec la clozapine qui semblent en association présenter un intérêt synergique sur les symptômes négatifs [12].

> Ce type d'association est donc peu recommandé et ne doit se pratiquer que de façon contrôlée, limitée dans le temps.

Traitement de maintenance

Indication

Dès le premier épisode, la mise en place d'un traitement de maintenance continu par antipsychotique permet une diminution du nombre de rechutes, comparativement à un traitement intermittent ciblé mis en place lors de l'apparition de manifestations prodromales [20].

Ceci se retrouve également chez les patients lors de l'évolution au long cours. De nombreuses études témoignent de la supériorité d'un traitement antipsychotique continu par rapport à un traitement intermittent que ce soit en termes de prévention des rechutes [19], d'hospitalisation [18], d'obtention de la rémission [48] ou de qualité de vie [4].

> Il n'y a pas d'indicateur fiable permettant de prédire le risque de rechute. La mise en place d'un traitement antipsychotique continu a un effet marqué sur tous les aspects cliniques et l'évolution des patients ayant présenté un ou plusieurs épisodes schizophréniques.

Choix du traitement

En tant que groupe, les antipsychotiques atypiques semblent posséder une supériorité sur les neuroleptiques pour la prévention des rechutes [35]. Il existe toutefois des différences entre les molécules. Dans les différentes études contrôlées, seules l'olanzapine et la rispéridone confirment dans plusieurs études cet effet.

Un des avantages semble être sur la durée la moindre induction de dyskinésies tardives qui passent d'une incidence annuelle de 7,7 % avec les neuroleptiques à 3,0 % avec les antipsychotiques atypiques [13].

> De façon pragmatique, c'est le traitement qui a été efficace lors de la phase aiguë qui doit être maintenu. Les APIIG semblent posséder une supériorité qui peut être imputable à leur tolérance neurologique (et notamment le moindre risque de dyskinésies tardives). Toutefois, il ne faut méconnaître leurs risques propres (notamment métaboliques pour certains).

Rôle des traitements dits « retards »

Il s'agit d'une pratique répandue, mais qui s'est peu développée dans de nombreux pays en regard des avantages supposés. Une méta-analyse a repris la plupart des études publiées [1]. Globalement, il n'existait pas de différence sur le taux de rechute, les effets indésirables entre formes retards et formes orales. Seule la mesure globale de l'amélioration montrait une légère supériorité des formes retard sur les formes orales. Mais ce travail ne prenait pas en compte les antipsychotiques atypiques dits à longue action, classe particulière qui comprend deux molécules (rispéridone microsphère et pamoate d'olanzapine).

Plus récemment, une étude de registre finlandaise prospective sur une durée d'observation moyenne de 2 ans retrouve un risque d'hospitalisation pour les sujets traités par forme retard qui n'est que d'un tiers de celui observé chez les patients recevant une forme orale [56].

Une méta-analyse prenant en compte des études évaluant les antipsychotiques atypiques à longue action retrouve également cet effet sur l'hospitalisation [34].

> Les formes à action prolongée sont une option de choix pour le traitement de maintenance dans la schizophrénie (en particulier les antipsychotiques atypiques dits à longue action). Il existe toutefois de nombreux freins à la prescription, à la fois dans les attitudes des patients et dans les représentations des psychiatres, qui doivent être identifiés pour optimiser l'emploi de cette forme galénique.

Durée du traitement de maintenance

Les données empiriques qui permettraient de préciser de façon rigoureuse la durée appropriée d'un traitement de maintenance manquent.

Peu d'études fournissent des indications au-delà de 6 ans, car les observations manquent du fait des forts taux d'attrition dans les différentes cohortes.

> Dans les différentes recommandations professionnelles, on trouve classiquement qu'un premier épisode doit être traité pendant 1 à 2 ans, qu'un sujet présentant plusieurs rechutes doit être traité au moins 5 ans et qu'en cas de problèmes comportementaux (auto- ou hétéro-agressivité) il faut envisager un traitement à vie.

Posologie optimale du traitement de maintenance

Une revue systématique incluant neuroleptiques et antipsychotiques atypiques montre que les doses moyennes sont plus efficaces dans la prévention de la rechute que les doses faibles [57]. Ceci contredit les premières recommandations qui préconisaient une diminution systématique de la dose à un tiers de

celle ayant été efficace pour le traitement de l'épisode index.

À côté de l'efficacité, il faut également mettre en balance les effets indésirables (dont certains sont dose-dépendant) et les préférences du patient (une dose non acceptée favorise la mauvaise observance).

> Pour le traitement de maintenance, une posologie proche de celle employée lors de la phase aiguë en tenant compte du profil d'effets indésirables est probablement l'attitude la plus appropriée.

PERSPECTIVES

Les antipsychotiques de seconde génération, mais également les neuroleptiques, restent les traitements de base dans la schizophrénie et de nombreux points restent à préciser pour optimiser leur emploi. Leur efficacité est basée sur le blocage dopaminergique assorti d'interaction avec d'autres systèmes de neurotransmission (sérotoninergiques). D'autres molécules basées sur le même mécanisme d'action sont en cours de développement et devraient rapidement arriver dans les mains des cliniciens (palipéridone, ilopéridone, lurasidone…). Toutefois ces molécules ne représentent pas une rupture avec les stratégies existantes.

Des composés visant à renforcer la transmission glutamatergique, considérée comme hypofonctionnelle dans la schizophrénie, sont en cours de développement. Elles interagissent avec les récepteurs NMDA notamment. Leur profil d'action, et en particulier l'effet observé sur la symptomatologie négative, constitue une des pistes à suivre dans l'avenir pour le traitement de la schizophrénie.

Des produits interagissant avec le système cholinergique sont également en développement avec un objectif plus spécifique d'effet sur les déficits cognitifs.

Comme on le voit, on s'oriente aujourd'hui vers des molécules ayant un effet plus ciblé, utilisées seules ou en adjuvants des antipsychotiques habituels.

Ceci pourrait être la prochaine étape vers l'amélioration de la prise en charge de la schizophrénie.

RÉFÉRENCES

1. ADAMS CE, FENTON MKP, QURAISHI S, DAVID AS. Systematic meta-review of depot antipsychotic drugs for people with schizophrenia. Br J Psychiatry, 2000, *179* : 190-199.
2. AGID O, KAPUR S, ARENOVICH T, ZIPURSKY RB. Delayed-onset hypothesis of antipsychotic action – a hypothesis tested and rejected. Arch Gen Psychiatry, 2003, *60* : 1228-1235.
3. ALEXANDER J, THARYAN P, ADAMS C et al. Rapid tranquillisation of violent or agitated patients in a psychiatric emergency setting – pragmatic randomised trial of intramuscular lorazepam v. haloperidol plus promethazine. Br J Psychiatry, 2004, *185* : 63-69.
4. ALONSO J, CROUDACE T, BROWN J et al. Health-related quality of life (HRQL) and continuous antipsychotic treatment : 3-year results from the Schizophrenia Health Outcomes (SOHO) study. Value Health, 2009, *12* : 536-543.
5. BALDESSARINI RJ, COHEN BM, TEICHER MH. Significance of neuroleptic dose and plasma level in the pharmacological treatment of psychoses. Arch Gen Psychiatry, 1988, *45* : 79-91.
6. BARBUI C, CIUNA A, NOSÈ M et al. Drug treatment modalities in psychiatric inpatient practice : a 20-year comparison. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2005, *255* : 136-142.
7. BAUMANN P, HIEMKE C, ULRICH S et al. The AGNP-TDM expert group consensus guidelines : therapeutic drug monitoring in psychiatry. Pharmacopsychiatry, 2004, *37* : 243-265.
8. BUCHANAN RW, KREYENBUHL J, KELLY DL et al. Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT). The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. Schizophr Bull, 2010, *36* : 71-93.
9. BUCKLEY PF, CORRELL CU. Strategies for dosing and switching antipsychotics for optimal clinical management. J Clin Psychiatry, 2008, *69 (Suppl 1)* : 4-17.
10. BUSHE C, SHAW M, PEVELER RC. A review of the association between antipsychotic use and hyperprolactinaemia. J Psychopharmacol, 2008, *22 (Suppl 2)* : 46-55.
11. CACABELOS R, HASHIMOTO R, TAKEDA M. Pharmacogenomics of antipsychotics efficacy for schizophrenia. Psychiatry Clin Neurosci, 2011, *65* : 3-19.
12. CHANG JS, AHN YM, PARK HJ et al. Aripiprazole augmentation in clozapine-treated patients with refractory schizophrenia : an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry, 2008, *69* : 720-731.
13. CORRELL CU, LEUCHT S, KANE JM. Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics : a systematic review of one-year studies. Am J Psychiatry, 2004, *161* : 414-415.
14. CORRELL CU. From receptor pharmacology to improved outcomes : individualising the selection, dosing, and switching of antipsychotics. Eur Psychiatry, 2010, *25 (Suppl 2)* : 12-21.

15. DANION JM, REIN W, FLEUROT O. Improvement of schizophrenic patients with primary negative symptoms treated with amisulpride. Amisulpride Study Group. Am J Psychiatry, 1999, *156* : 610-616.
16. DAVIS JM, CHEN N, GLICK ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. Arch Gen Psychiatry, 2003, *60* : 553-564.
17. DIXON LB, LEHMAN AF, LEVINE J. Conventional antipsychotic medications for schizophrenia. Schizophr Bull, 1995, *21* : 567-577.
18. DOSREIS S, JOHNSON E, STEINWACHS D et al. Antipsychotic treatment patterns and hospitalizations among adults with schizophrenia. Schizophr Res, 2008, *101* : 304-311.
19. GAEBEL W, JÄNNER M, FROMMANN N et al. First vs multiple episode schizophrenia : two-year outcome of intermittent and maintenance medication strategies. Schizophr Res, 2002, *53* : 145-159.
20. GAEBEL W, RIESBECK M, WÖLWER W et al. German Study Group on First-Episode Schizophrenia. Relapse prevention in first-episode schizophrenia--maintenance vs intermittent drug treatment with prodrome-based early intervention : results of a randomized controlled trial within the German Research Network on Schizophrenia. J Clin Psychiatry, 2011, *72* : 205-218.
21. GEDDES J, FREEMANTLE N, HARRISON P, BEBBINGTON P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia : systematic overview and meta-regression analysis. BMJ, 2000, *321* : 1371-1376.
22. HANKIN CS, BRONSTONE A, KORAN LM. Agitation in the inpatient psychiatric setting : a review of clinical presentation, burden, and treatment. J Psychiatr Pract, 2011, *17* : 170-185.
23. HOR K, TAYLOR M. Suicide and schizophrenia : a systematic review of rates and risk factors. J Psychopharmacol, 2010, *24 (Suppl 4)* : 81-90.
24. HUF G, COUTINHO ES, ADAMS CE. Rapid tranquillisation in psychiatric emergency settings in Brazil : pragmatic randomised controlled trial of intramuscular haloperidol vs. intramuscular haloperidol plus promethazine. BMJ, 2007, *335* : 869.
25. HUF G, COUTINHO ESF, ADAMS CE, BORGES RVS. TREC Collaborative Group. Rapid tranquillisation for agitated patients in emergency psychiatric rooms : a randomised trial of midazolam vs. haloperidol plus promethazine. BMJ, 2003, *327* : 708-711.
26. HUGHES L, FULLER G. Towards evidence based emergency medicine : best BETs from the Manchester Royal Infirmary. BET 3. Rapid tranquilisation in acute psychotic agitation. Emerg Med J, 2011, *28* : 77-8.
27. JAGER M, SCHMAUSS M, LAUX G et al. Early improvement as a predictor of remission and response in schizophrenia : Results from a naturalistic study 3. Eur Psychiatry, 2009, *24* : 501-506.
28. JONES PB, BARNES TR, DAVIES L et al. Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia : Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). Arch Gen Psychiatry, 2006, *63* : 1079-1087.
29. KANE J, HONIGFELD G, SINGER J, MELTZER H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. Arch Gen Psychiatry, 1988, *45* : 789-796.
30. KANE JM, MARDER SR. Psychopharmacologic treatment of schizophrenia. Schizophr Bull, 1993, *19* : 287-302.
31. KANE JM, MARDER SR, SCHOOLER NR et al. Clozapine and haloperidol in moderately refractory schizophrenia : a 6-month randomized and double-blind comparison. Arch Gen Psychiatry, 2001, *58* : 965-972.
32. KLEIN D, DAVIS J. Diagnosis and drug treatment of psychiatric disorders. Baltimore, Williams and Williams Ed., 1969.
33. KREYENBUHL J, MARCUS SC et al. Adding or switching antipsychotic medications in treatment-refractory schizophrenia. Psychiatr Serv, 2007, *58* : 983-990.
34. LEUCHT C, HERES S, KANE JM et al. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia--a critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. Schizophr Res, 2011, *127* : 83-92.
35. LEUCHT S, BARNES TRE, KISSLING W et al. Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics : A systematic review and exploratory metaanalysis of randomized, controlled trials. Am J Psychiatry, 2003, *60* : 1209-1222.
36. LEUCHT S, ARBTER D, ENGEL RR et al. How effective are second-generation antipsychotic drugs ? A meta-analysis of placebo-controlled trials. Mol Psychiatry, 2009, *14* : 429-447.
37. LEUCHT S, CORVES C, ARBTER D et al. Second-generation vs. first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia : a meta-analysis. Lancet, 2009, *373* : 31-41.
38. LEUCHT S, KOMOSSA K, RUMMEL-KLUGE C et al. A meta-analysis of head to head comparisons of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. Am J Psychiatry, 2009, *166* : 152-163.
39. LEUCHT S, HERES S, KISSLING W, DAVIS J. Evidence-based pharmacotherapy of schizophrenia. Int J Neuropsychopharmacol, 2011, *14* : 269-284.
40. LIEBERMAN JA. Atypical antipsychotic drugs as a first-line treatment of schizophrenia : a rationale and hypothesis. J Clin Psychiatry, 1996, *57 (Suppl 11)* : 68-71.
41. LIEBERMAN JA, STROUP TS, MCEVOY JP et al. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med, 2005, *353* : 1209-1223.
42. LINDENMAYER JP, KHAN A, ISKANDER A et al. A randomized controlled trial of olanzapine versus haloperidol in the treatment of primary negative symptoms and neurocognitive deficits in schizophrenia. J Clin Psychiatry, 2007, *68* : 368-379.
43. LLORCA PM. Partial compliance in schizophrenia and the impact on patient outcomes. Psychiatry Res, 2008, *161* : 235-247.
44. LOO H, POIRIER-LITTRE MF, THERON M et al. Amisulpride versus placebo in the medium-term treatment of the negative symptoms of schizophrenia. Br J Psychiatry, 1997, *170* : 18-22.
45. MCGORRY PD. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment

of schizophrenia and related disorders. Aust N Z J Psychiatry, 2005, *39* : 1-30.
46. MELTZER HY, ALPHS L, GREEN AI et al. International Suicide Prevention Trial Study Group. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia : International Suicide Prevention Trial (InterSePT). Arch Gen Psychiatry, 2003, *60* : 82-91.
47. MISDRAHI D, LLORCA PM, LANÇON C, BAYLE FJ. Compliance in schizophrenia : predictive factors, therapeutical considerations and research implications. Encephale, 2002, *28 (3 Pt 1)* : 266-272.
48. NOVICK D, HARO JM, SUAREZ D et al. Predictors and clinical consequences of non-adherence with antipsychotic medication in the outpatient treatment of schizophrenia. Psychiatry Res, 2010, *176* : 109-113.
49. RAVEENDRAN NS, THARYAN P, ALEXANDER J, ADAMS CE. Rapid tranquillisation in psychiatric emergency settings in India : pragmatic randomised controlled trial of intramuscular olanzapine vs. Intramuscular haloperidol plus promethazine. BMJ, 2007, *335* : 865.
50. RUMMEL-KLUGE C, KOMOSSA K, SCHWARZ S et al. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia : a systematic review and meta-analysis. Schizophr Res, 2010, *123* : 225-233.
51. RUMMEL-KLUGE C, KOMOSSA K, SCHWARZ S et al. Second-generation antipsychotic drugs and extrapyramidal side effects : a systematic review and meta-analysis of head-to-head comparisons. Schizophr Bull, 2010, 31.
52. SHALEV A, HERMESH H, ROTHBERG J, MUNITZ H. Poor neuroleptic response in acutely exacerbated schizophrenic patients. Acta Psychiatr Scand, 1993, *87* : 86-91.
53. SINGH SP, SINGH V, KAR N, CHAN K. Efficacy of antidepressants in treating the negative symptoms of chronic schizophrenia : meta-analysis. Br J Psychiatry, 2010, *197* : 174-179.
54. SUZUKI T, UCHIDA H, WATANABE K et al. How effective is it to sequentially switch among Olanzapine, Quetiapine and Risperidone ? a randomized, open-label study of algorithm-based antipsychotic treatment to patients with symptomatic schizophrenia in the real-world clinical setting. Psychopharmacology (Berlin), 2007, *195* : 285-295.
55. TIIHONEN J, WAHLBECK K, KIVINIEMI V. The efficacy of lamotrigine in clozapine-resistant schizophrenia : a systematic review and meta-analysis. Schizophr Res, 2009, *109* : 10-14.
56. TIIHONEN J, HAUKKA J, TAYLOR M et al. A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia. Am J Psychiatry, 2011, *168* : 603-609.
57. UCHIDA H, SUZUKI T, TAKEUCHI H et al. Low Dose vs Standard Dose of Antipsychotics for Relapse Prevention in Schizophrenia : Meta-analysis. Schizophr Bull, 2011, *37* : 788-799.
58. WARAICH PS, ADAMS CE, ROQUE M et al. Haloperidol dose for the acute phase of schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev, 2002 : CD001951.
59. WHITEHEAD C, MOSS S, CARDNO A, LEWIS G. Antidepressants for the treatment of depression in people with schizophrenia : a systematic review. Psychol Med, 2003, *33* : 589-599.

25

Remédiation cognitive

....

N. Franck

Les troubles cognitifs associés à la schizophrénie sont à la fois très peu accessibles aux traitements usuels (médicaments psychotropes et psychothérapies) et à l'origine d'un handicap sévère. Or, la remédiation cognitive a montré qu'elle pouvait diminuer ces troubles cognitifs et leurs conséquences [33]. Les conditions d'utilisation optimales impliquent que les patients soient stabilisés et traités à dose minimale efficace, afin de n'agir que sur les troubles cognitifs en rapport avec la pathologie et non sur des effets indésirables des psychotropes (les effets anticholinergiques et GABAergiques de certains médicaments pouvant, en particulier, être à l'origine de troubles attentionnels et mnésiques) ou sur des altérations cognitives secondaires aux symptômes (par exemple un trouble attentionnel secondaire à une activité hallucinatoire ou délirante intense). De plus, la remédiation cognitive doit être employée le plus tôt possible après un bilan neuropsychologique approprié. Les programmes disponibles en français (IPT, CRT, RECOS et REHA-COM, en particulier) peuvent être employés dès la fin du premier épisode psychotique.

Les troubles cognitifs regroupent un ensemble hétérogène de déficits pouvant affecter la mémoire, l'attention, les fonctions exécutives et la cognition sociale. Ces troubles du traitement de l'information altèrent non seulement très sévèrement les compétences relationnelles et professionnelles des personnes présentant une pathologie psychotique chronique, mais également, de manière parfois moins intense, celles des patients en début de maladie. Certains d'entre eux peuvent, de plus, favoriser le développement de certains symptômes psychotiques qui altèrent également ces mêmes compétences. Ces troubles, qui sont présents dès l'entrée dans la maladie [1], sont peu améliorés par les psychotropes et les psychothérapies [7]. Cette observation justifie l'intérêt, en termes de pertinence des soins, accordé aux techniques rééducatives qui ont été développées pour agir spécifiquement sur ces déficits. Ces méthodes, qui favorisent une amélioration des performances cognitives, ont été appelées *remédiation cognitive*. La remédiation cognitive n'est pas destinée à remplacer les traitements médicamenteux et psychothérapiques, dont l'utilisation est indispensable dans ces indications, mais à compléter leur action. Son mode d'action consiste à entraîner les fonctions déficitaires ou à développer des fonctions préservées à travers un mécanisme de compensation [7].

La remédiation cognitive joue un rôle important dans le traitement des psychoses, du fait d'une efficacité démontrée et de l'absence d'autre moyen thérapeutique efficace sur les déficits visés. Elle ne peut être utilisée qu'en dehors de la phase aiguë. Il faut en effet la pratiquer en post-crise et après réduction du traitement neuroleptique à la posologie minimale efficace afin de ne pas consacrer la rééducation à lutter contre des déficits cognitifs secondaires aux symptômes psychotiques ou d'origine iatrogène. Dans la mesure où un meilleur fonctionnement cognitif favorise le déroulement d'une psychothérapie et la participation à tous les soins groupaux, il est pertinent d'introduire tôt la remédiation cognitive, en amont de techniques utilisant la symbolisation, nécessitant une réflexion ou requérant une remise en question. En revanche, il est nécessaire que le patient soit informé de son diagnostic et préférable qu'il ait commencé à s'investir dans un

processus psycho-éducatif avant la mise en œuvre de la remédiation.

La remédiation cognitive est proche de l'entraînement cérébral, ces deux techniques ayant pour cible spécifique les déficits cognitifs. Toutefois, l'entraînement cérébral s'adresse à la population générale, tandis que la remédiation est destinée à des patients atteints de troubles neurologiques ou psychiatriques. L'entraînement cérébral (par exemple l'Entraîneur cérébral, le Coach cérébral, le Programme d'entraînement cérébral du Dr Kawashima, *Big brain academy)* a un objectif ludique et non médical, tandis que la remédation cognitive est destinée à traiter des patients. Cette dernière repose de ce fait sur l'utilisation de programmes adaptés à leurs troubles et validés scientifiquement, dont la progressivité des exercices a été spécifiquement étudiée, tandis que les programmes d'entraînement cérébral sont peu adaptés à la pathologie – en particulier psychotique – du fait d'un niveau de départ trop élevé et d'une absence de progressivité.

Mécanismes de la remédiation cognitive

La remédiation cognitive agit contre l'altération des processus attentionnels, mnésiques et exécutifs, ainsi que contre les troubles de la cognition sociale. De ce fait, elle exerce un effet bénéfique sur le handicap fonctionnel des patients. Elle n'agit pas au même niveau que les médicaments psychotropes et la psychothérapie, mais est destinée à compléter leurs effets. Ses effets reposent sur l'amélioration, à travers un entraînement spécifique, des performances cognitives qu'on ne peut réduire à l'expression du dysfonctionnement neurochimique accessible aux neuroleptiques, ni aux contenus de pensée pris en compte par la psychothérapie.

En pratique, il faut associer ces différents moyens thérapeutiques pour obtenir une amélioration significative des fonctions cognitives, qui ne peut être obtenue chez un patient non stabilisé d'un point de vue symptomatique. Soit les fonctions déficitaires sont directement entraînées (approche par stimulation), soit des fonctions préservées sont développées afin de pallier les déficits (approche par compensation). Composer avec sa vulnérabilité permet d'améliorer la capacité du patient à gérer sa vie quotidienne en lui permettant d'appréhender de manière plus efficace des situations initialement trop complexes pour lui.

Réhabilitation psychosociale et remédiation cognitive

La remédiation cognitive est l'un des outils destinés à favoriser la réhabilitation psychosociale. D'autres mesures, telles que l'entraînement des compétences sociales (permettant au patient d'apprendre à mieux gérer certaines situations pratiques impliquant des interactions avec autrui) et la psycho-éducation (qui améliore la compréhension de la maladie et favorise l'adhésion au traitement) viennent compléter son action. Dans l'IPT, ou *Integrated psychological treatment*, la remédiation cognitive est associée à l'entraînement des compétences sociales au sein d'un programme intégratif [2, 23, 24]. La remédiation cognitive ne travaille pas sur les contenus mentaux, qu'ils soient conscients ou inconscients, mais sur les processus de traitement de l'information qui leur permettent d'exister, tandis que la psychothérapie a à voir avec de tels contenus et que l'entraînement des compétences sociales s'attache, de son côté, à modifier la conceptualisation des situations sociales afin d'améliorer les performances des patients dans des situations d'interaction [12].

L'*entraînement des compétences sociales* s'effectue sous forme de groupes centrés sur l'affirmation de soi, la gestion des émotions, etc. L'entraînement des compétences sociales permet aux patients d'apprendre à faire face à des situations sociales banales, telles que formuler des demandes chez un commerçant ou dans une administration, savoir refuser quelque chose, être capable de débuter une conversation, etc. En même temps qu'il améliore leur savoir-faire social et leur confiance en eux, il diminue également leur sentiment d'incapacité et peut favoriser une critique de leur vécu paranoïde.

La *psycho-éducation* permet aux patients de mieux comprendre leur maladie et ses symptômes et de mieux vivre avec eux [12]. Elle sensibilise également les patients au risque de rechutes et à la nécessité de les prévenir. Elle peut ainsi jouer un rôle positif sur l'observance médicamenteuse.

Comment hiérarchiser ces différents types d'intervention ? L'entraînement des compétences sociales, la psycho-éducation et la remédiation cognitive jouent

tous trois un rôle central dans le processus de réhabilitation des patients souffrant de troubles psychotiques. Toutefois, la remédiation favorisant l'investissement dans l'entraînement des compétences sociales et dans la psychothérapie, la mise en œuvre de cet outil paraît devoir les précéder afin de permettre aux patients de bénéficier pleinement de ces soins. La psycho-éducation, quant à elle, peut être introduite antérieurement ou conjointement car elle favorise l'investissement des patients dans la remédiation cognitive. Il est donc plausible d'introduire précocement la remédiation cognitive dans le traitement des troubles psychotiques, immédiatement après la résolution de la crise. Chez les patients dont l'entrée dans la psychose est progressive, la remédiation cognitive doit également être introduite au plus tôt, afin de prévenir la détérioration cognitive.

Principaux programmes de remédiation cognitive

Différents programmes de remédiation cognitive sont disponibles pour les patients souffrant de schizophrénie, certains d'entre eux étant validés dans cette indication.

Les premiers programmes ont été développés en allemand (IPT de Brenner et REHA-COM) et en anglais (*Cognitive remediation therapy* ou CRT de Delahunty et Morice, *Cognitive enhancement therapy* ou CET de Hogarty et Flesher, *Neurocognitive enhancement therapy* ou NET de Bell).

Les programmes disponibles en français ont donc tous été traduits, à l'exception de RECOS. Des formations brèves permettent de devenir thérapeute[1]. Il existe par ailleurs un diplôme d'université « Remédiation cognitive »[2] permettant de se former à l'IPT, CRT ou RECOS.

Integrated Psychological treatment (IPT)

L'IPT est un programme conçu à Berne [2, 23], dont il existe une version française. Ce programme est mis en œuvre sous forme groupale, au rythme d'une à trois séances de 45 à 90 minutes par semaine. Il *favorise l'imitation et l'identification entre participants*. Cette particularité le rend utilisable non seulement chez certains patients en début de maladie (en particulier ceux qui souffrent des troubles les plus sévères, avec un déficit marqué des interactions sociales), mais également chez des patients plus régressés, mais elle implique également de veiller à l'homogénéité des groupes. Le fait que l'IPT intègre plusieurs outils (remédiation cognitive, entraînement des compétences sociales et résolution de problèmes) distingue cet outil d'autres programmes plus focalisés et spécifiques [22, 24].

• *Dans le premier module*, trois types d'exercices sont proposés : tri de cartes spécifiques, sur lesquelles figurent des formes géométriques de différentes couleurs, des nombres et des jours de la semaine (impliquant l'attention sélective et la planification) ; fluence verbale, catégorisation et manipulation de concepts (impliquant les réseaux sémantiques) ; raisonnement logique, à travers des exercices de recherche d'objets (impliquant la mémoire, la planification et la résolution de problème).

• *Dans le deuxième module*, les capacités de perception sociale sont sollicitées à travers l'observation de photographies représentant des situations sociales. Ces images peuvent être plus ou moins riches en détails et représenter des situations neutres ou chargées émotionnellement. Les patients ont pour tâche, dans un premier temps, de décrire l'image présentée de la manière la plus détaillée possible. Dans un deuxième temps, ils doivent interpréter ces détails afin de donner une signification à la scène. Dans un troisième temps, plus bref, ils doivent trouver collectivement un titre consensuel à l'image. Ce module implique donc à la fois l'attention visuospatiale, l'analyse des intentions d'autrui, ainsi que des capacités sémantiques et communicationnelles.

• *Le troisième module* est destiné à développer les capacités de communication. Il implique, d'une part, des exercices d'écoute et de reformulation de phrases qui stimulent également l'attention et la mémoire et, d'autre part, des exercices d'expression orale et de communication avec autrui. Dans ces derniers, les patients doivent poser des questions sur des thèmes choisis, se préparer à dialoguer avec le groupe sur la base d'un article et tenir une conversation libre en groupe.

• *Le quatrième module* est consacré à l'entraînement des compétences sociales. Les patients y sont confrontés à des dialogues préétablis et des jeux de rôle. Les situations travaillées peuvent être à faible risque (situations

1. Comme la formation RECOS proposée par Socrate Rehabilitation : www.espace-socrate.com/SocProAccueil/RehabilitationAccueil.aspx.
2. Université Lyon 1 : http://focalserv.univ-lyon1.fr/fiche_formation.php?REF=844.

dont l'issue est en général positive), à risque plus élevé (situations dont l'issue a des risques d'être négative ; par exemple : refuser quelque chose, faire une critique ou en essuyer une) ou impliquant la mobilisation d'autrui pour faire aboutir un projet (par exemple : organiser des loisirs en commun ou répondre à des questions indiscrètes). Des situations peuvent également être ajoutées en fonction des besoins des participants.

• *Le cinquième module*, qui a été spécifiquement introduit dans la version francophone, associe deux types d'intervention : identification et analyse des émotions à partir d'images représentant des situations émotionnellement chargées ; résolution de problèmes en rapport avec la gestion des émotions, avec jeux de rôles et tâches à domicile. Les émotions y sont abordées de manière dédramatisée. L'objectif est d'améliorer le décodage des émotions, d'en simplifier le vécu et d'en améliorer la gestion.

• *Le sixième module* est consacré à la résolution de problèmes interpersonnels. Il s'appuie sur la méthode de D'Zurilla et Goldfried [8] qui se voit appliquée à différentes situations standard. Il est recommandé de travailler également sur des situations apportées par les patients.

Les six modules de l'IPT sont décrits en détail dans l'ouvrage de Pomini et al. [21]. Les modalités pratiques de leur mise en œuvre y sont précisées.

Roder et al. [23] ont réalisé une méta-analyse de trente études (1 393 patients au total) consacrées à l'IPT. Ces auteurs ont rapporté douze études ayant évalué le programme complet, douze ayant évalué uniquement les modules de remédiation cognitive, et cinq ayant évalué uniquement les modules d'entraînement aux compétences sociales et de résolution de problèmes. De manière générale, les comparaisons des résultats des patients avant et après traitement montrent des tailles d'effet moyennes sur la plupart des paramètres étudiés (tests cognitifs, échelles de fonctionnement social, et psychopathologie. Les tailles d'effet pour les échantillons ayant suivi le traitement par IPT étaient toutes supérieures à celles mises en évidence avec les échantillons ayant reçu un traitement contrôle de type placebo ou traitement usuel). Ces résultats valident l'efficacité du programme IPT.

Parmi toutes les études prises en compte dans cette méta-analyse, Roder et al. [23] ont sélectionné celles qui avaient été conduites de la manière la plus rigoureuse sur le plan méthodologique : études contrôlées randomisées avec contrôle du traitement pharmacologique et procédures d'évaluation à l'aveugle. Les statistiques menées sur ce sous-ensemble d'études (N = 7) n'ont pas montré de différence avec celles réalisées sur l'ensemble des trente études. Il est donc probable que les résultats de l'ensemble de la méta-analyse sont fiables. Les auteurs ont de plus montré qu'il faudrait cent huit études avec un résultat en défaveur de l'IPT pour renverser le sens des résultats positifs obtenus jusqu'ici.

L'IPT est un programme souple d'utilisation et ouvert dans ses modalités de mise en œuvre. De ce fait, il est susceptible d'être utilisé dans de nombreux contextes institutionnels et ses indications cliniques sont larges. Il peut en particulier être employé avec des patients présentant des troubles relativement sévères. Il est économique car conduit en groupe et ne requérant qu'un matériel réduit et peu onéreux (cartes à acheter ou imprimer soi-même, *paper-board* ou tableau blanc et vidéoprojecteur – toutefois celui-ci n'est pas indispensable, certaines équipes utilisant des images découpées dans des magazines plutôt que des images projetées). Les thérapeutes peuvent laisser libre cours à leur créativité pour compléter à leur convenance le matériel employé. Ceci a l'avantage de permettre un ajustement des exercices aux besoins des patients.

L'IPT est construit selon une architecture en paliers successifs permettant de choisir les modules les plus adaptés aux patients. Après une formation brève, l'IPT peut être facilement utilisé par des soignants n'ayant pas de formation spécifique en thérapie comportementale et cognitive. De nombreux professionnels (médecins, psychologues, infirmiers, ergothérapeutes, etc.) se le sont ainsi déjà approprié facilement.

La forme groupale de l'IPT est certes associée à des avantages qui ont été décrits plus haut, mais elle implique également certaines limites. En effet, l'IPT offre aux participants un déroulement standardisé, ne répondant pas nécessairement aux besoins spécifiques de chacun d'entre eux. Certes, la constitution de groupes homogènes représente une réponse à cette difficulté, mais certains contextes institutionnels ne s'y prêtent pas aisément.

Cognitive remediation therapy (CRT)

La CRT est un programme de remédiation cognitive, conçu par Delahunty et Morice [6] et validé par Wykes et ses collaborateurs [32], qui se déroule sous forme de séances individuelles impliquant la réalisation

d'exercices papier-crayon. Au moins trois séances par semaine d'une heure chacune sont préconisées. La CRT permet, en particulier, d'*entraîner la flexibilité mentale, les capacités d'inhibition, les processus d'organisation, la planification, la mémoire de travail ainsi que d'autres modalités attentionnelles ou motrices*. Le patient y bénéficie d'un accompagnement actif de son thérapeute. La CRT apporte au patient un retour sur ses performances tout au long de sa prise en charge, les exercices proposés étant adaptés à ses performances au fil du déroulement du programme. La CRT est en effet un programme individuel susceptible de répondre au niveau du patient à chaque étape de la prise en charge. Les tâches utilisées doivent être personnalisées lorsque cela est nécessaire.

La CRT a été récemment publiée en français et il est possible de se procurer les six volumes de ce programme en s'adressant à l'ARFC (Association francophone de remédiation cognitive), à la Fondation Deniker ou à MF Éditions (Paris).

La CRT associe un *Guide du thérapeute* et trois modules thérapeutiques intitulés *Flexibilité cognitive* (un volume), *Mémoire* (deux volumes) et *Planification* (deux volumes). L'ensemble du programme se déroule généralement au rythme de trois séances par semaine pendant trois mois. Chaque séance, qui dure une heure, se déroule en face à face et met en œuvre des tâches papier-crayon destinées à entraîner certains processus cognitifs. Chacun des trois modules associe une quinzaine de tâches papier-crayon de complexité croissante. Les fonctions ciblées sont, par exemple, l'attention divisée, l'attention soutenue, l'organisation des données, le raisonnement symbolique, etc.

En pratique, huit séances sont consacrées au module *Flexibilité cognitive*, huit au volume *Mémoire A*, huit au volume *Mémoire B*, douze au volume *Planification A* et quatre au volume *Planification B*. Une application aux tâches quotidiennes des exercices réalisés est envisagée après chaque exercice. Le renforcement positif est toujours utilisé.

Plusieurs études randomisées et contrôlées ont été consacrées à la CRT par l'équipe de Til Wykes. L'un de ces travaux [31] a comparé l'impact de quarante séances de CRT avec celui du traitement usuel dans un échantillon de 85 patients souffrant de schizophrénie, de difficultés dans les interactions sociales et de troubles cognitifs. La mémoire de travail et la flexibilité cognitive des patients ayant bénéficié de la CRT ont été améliorées, comparativement au groupe de patients ayant bénéficié du traitement usuel. Cette étude a également montré qu'une amélioration du fonctionnement mnésique prédisait une amélioration du fonctionnement social. En outre, une analyse coût-efficacité s'est montrée en faveur de l'utilisation de la CRT. Un autre travail [32] a étudié les effets de la CRT sur de jeunes patients en début de schizophrénie qui avaient en moyenne 18 ans et présentaient des difficultés dans les interactions sociales et des troubles cognitifs. Une amélioration des performances au WCST a été mise en évidence dans le groupe CRT, par rapport au groupe contrôle. Elle était accompagnée d'une amélioration du fonctionnement social et d'effets bénéfiques sur la symptomatologie. D'autres études ont été menées par la même équipe chez des patients ayant une plus longue durée d'évolution de la maladie.

Tout en reposant sur l'utilisation d'un outil très structuré et facile à implanter dans le dispositif de soin, la CRT peut être adaptée aux difficultés de chaque patient grâce à des stratégies explicitement proposées par les auteurs et grâce à la souplesse d'utilisation du support papier-crayon. Son apport au traitement de la schizophrénie (où elle doit être associée, en plus du traitement pharmacologique, à un entraînement des compétences sociales et une psycho-éducation) a déjà été bien montré. Par ailleurs, la CRT est utilisée dans d'autres indications par certaines équipes : les troubles attentionnels de l'enfant avec ou sans hyperactivité, l'anorexie mentale, le MCI (*Mild cognitive impairment*), le déficit mental léger et les conséquences des traumatismes crâniens. Son efficacité dans ces indications reste toutefois à déterminer précisément à travers des études de validation systématiques.

Remédiation cognitive pour patients présentant une schizophrénie ou un trouble associé (RECOS)

RECOS est un programme qui a pour particularité d'*agir de manière ciblée sur les déficits cognitifs des patients* [28]. Il est mis en œuvre au cours de séances individuelles bihebdomadaires d'une heure. Il est précédé d'une évaluation neuropsychologique qui permet de déterminer quelles sont les fonctions cognitives altérées, seules lesdites fonctions étant ensuite entraînées à l'aide d'exercices papier-crayon et informatisés. C'est, à l'heure actuelle, le seul programme proposant un entraînement adapté spécifiquement au bilan de chaque patient.

La mise en œuvre des exercices de remédiation cognitive est précédée de trois étapes : une évaluation des fonctions cognitives reposant sur l'utilisation d'une batterie spécifique, une évaluation des répercussions fonctionnelles à l'aide d'un questionnaire développé pour RECOS et une séance de psycho-éducation. Chaque module d'entraînement comprend des exercices papier-crayon et des exercices informatisés. Les exercices papier-crayon permettent au patient de développer, avec l'aide de son thérapeute, des stratégies permettant de faire face aux problèmes posés, ces stratégies devant ensuite être appliquées par le patient au cours des exercices informatisés.

RECOS se déroule sous forme de séances individuelles hebdomadaires ou bihebdomadaires. Des tâches à domicile en lien avec les préoccupations du patient sont également proposées. Elles sont destinées à permettre le transfert des compétences acquises en séance. Au cours du programme, la verbalisation, la catégorisation et l'organisation sont favorisées. Elles permettent de lutter contre la tendance des patients à persévérer.

RECOS comprend cinq modules : *Mémoire verbale*, *Mémoire et attention visuospatiales*, *Mémoire de travail*, *Attention sélective*, *Raisonnement* (ce dernier module prenant en charge les troubles des fonctions exécutives). Seuls les deux modules ciblant les fonctions les plus déficitaires d'un patient donné (selon les résultats de son évaluation cognitive) seront utilisés avec celui-ci. Chaque module comprend six exercices papier-crayon et quatre exercices informatisés avec dix niveaux de difficulté.

RECOS a été spécifiquement conçu pour les patients souffrant de schizophrénie. Il est plus adapté à des patients en début d'évolution dont les troubles cognitifs sont au premier plan qu'à des patients présentant une longue durée d'évolution de la maladie.

La validation de RECOS vient d'être obtenue à travers la réalisation d'un protocole multicentrique randomisé et contrôlé, qui a débuté fin 2008 et a pris fin début 2011. Ce projet, qui a impliqué 151 patients, a associé plusieurs hôpitaux français (Centre hospitalier Le Vinatier, Bron ; Centre hospitalier Saint-Jean-de-Dieu, Lyon 8e ; Centre hospitalier Sainte-Anne, Paris 14e ; Centre hospitalier Charles-Perrens, Bordeaux ; Centre hospitalier de Niort ; Centre hospitalier de Clermont-de-l'Oise ; Centre hospitalier de Ville Évrard, Neuilly-sur-Marne) et le Centre hospitalier Universitaire Vaudois à Lausanne. La méthode contrôle utilisée était la CRT. Les résultats ont mis en évidence l'efficacité de RECOS.

Le manuel du thérapeute de Vianin et al. [28] expose les principes de mise en œuvre de RECOS[1].

REHA-COM® (Réhabilitation computérisée)

REHA-COM® est un programme de *remédiation cognitive assistée par ordinateur* qui a été initialement développé en Allemagne pour la prise en charge des patients souffrant de lésions cérébrales. Il a été ultérieurement utilisé dans la schizophrénie [3], indication dans laquelle il vient d'être validé [5]. Ce programme est appliqué de manière individuelle, l'essentiel des échanges ayant lieu avec l'ordinateur.

Remédiation cognitive à visée symptomatique

Remédiation cognitive des troubles de la mémoire de la source

Mieux comprendre les processus cognitifs qui sous-tendent les symptômes schizophréniques a permis de développer des stratégies de remédiation cognitive destinées à traiter ces symptômes [7]. Certains outils de remédiation cognitive sont directement efficaces sur le cortège des symptômes positifs et hallucinatoires. Ils doivent être distingués des thérapies cognitives [12], qui s'intéressent au contenu dysfonctionnel des pensées du patient et non aux processus neurocognitifs qui sous-tendent lesdites pensées.

Les mécanismes neurocognitifs des hallucinations verbales mettent en jeu une anomalie de la mémoire de la source : les sujets hallucinés présenteraient ainsi un souvenir altéré de la nature – privée ou publique – de telle ou telle action [10]. Cette anomalie pourrait favoriser le processus hallucinatoire de la manière suivante : les sujets schizophrènes auraient le souvenir d'avoir agi alors qu'ils n'auraient fait que penser à quelque chose. Des exercices destinés à permettre aux patients de repérer de quelle manière ils ont été confrontés à un mot (vu, lu ou écouté) pourraient

1. Le cédérom est commercialisé par *Scientific brain training* (http://www.sbt.fr/fr/default.aspx).

permettre de diminuer l'importance des hallucinations [9]. Un nouveau programme de remédiation cognitive développé par l'équipe de Lausanne (et non validé à ce jour) sera consacré à l'entraînement de cette fonction mnésique dans le but de diminuer l'activité hallucinatoire des patients.

Remédiation cognitive des troubles de la théorie de l'esprit

La théorie de l'esprit est la capacité à comprendre les états mentaux d'autrui, c'est-à-dire leurs intentions, leurs désirs et leurs émotions. Cette capacité est altérée chez de nombreux patients souffrant de schizophrénie [27]. Les troubles de la théorie de l'esprit jouent d'ailleurs un rôle central dans la schizophrénie et peuvent expliquer non seulement l'altération des interactions sociales, mais également certaines idées délirantes des patients.

Plusieurs types d'exercices peuvent être utilisés pour améliorer la capacité des patients à comprendre les états mentaux d'autrui. L'équipe de Versailles a mis au point une technique destinée à développer les capacités en théorie de l'esprit s'appuyant sur la projection de séquences courtes de films cinématographiques dans lesquelles les patients doivent déterminer les intentions de certains personnages (TomRemed) [14, 18]. L'hypothèse est que les patients schizophrènes attribuent certes des intentions à autrui, mais que ces intentions sont mal ajustées au contexte des situations auxquelles ils sont confrontés. Les patients interpréteraient en effet ces situations de manière erronée car ils seraient incapables de sélectionner les hypothèses les plus appropriées pour les expliquer. En pratique, il va s'agir d'entraîner les patients à sélectionner des hypothèses pertinentes pour expliquer des scènes auxquelles ils vont être confrontés. Les séances se déroulent en groupe. De très brefs extraits de films mettant en jeu deux ou trois personnages en interaction sont utilisés comme supports de travail. Pour chaque extrait de film une question est posée et des hypothèses destinées à expliquer la situation sont proposées. Les patients doivent les classer selon leur niveau de probabilité, en analysant les stratégies les conduisant à leurs choix. La forme groupale de cette technique implique que les patients souscrivent à une logique partagée plutôt qu'à une logique personnelle [18]. Dans une seconde partie, les patients doivent rapporter des expériences dans lesquelles ils ont eu l'impression de mal comprendre le comportement d'autrui. Chacune de ces expériences est rediscutée par le groupe qui doit formuler des hypothèses explicatives et les classer selon leur niveau de probabilité. Les premiers résultats obtenus avec cette technique sont très encourageants, y compris en termes de généralisation des résultats. Sa validation sur une plus grande échelle est actuellement en cours.

Favrod et ses collaborateurs ont, par ailleurs, développé *Michael's game*, un jeu dans lequel il faut aider un personnage de type bande dessinée appelé Michael à analyser les causes d'un grand nombre de situations, nécessitant dans certains cas de comprendre ce que veut ou ressent autrui [13]. Ce jeu, utilisant des cartes présentant de nombreuses situations impliquant Michael, est pratiqué pendant des séances hebdomadaires qui durent de 60 à 90 minutes.

Remédiation cognitive des troubles du traitement des informations faciales

La remédiation cognitive des troubles du traitement des informations faciales [30] constitue, avec la remédiation cognitive des troubles de la théorie de l'esprit, la remédiation cognitive des troubles de la cognition sociale, qui représente une voie d'avenir dans le développement de nouveaux outils de soin destinés aux patients souffrant de schizophrénie. Améliorer conjointement le traitement des informations faciales et la théorie de l'esprit pourrait en effet contribuer à augmenter les compétences sociales et relationnelles des patients souffrant de schizophrénie et à diminuer des facteurs favorisant le développement de certaines idées délirantes.

L'un des programmes existants, développé par Combs et ses collaborateurs [4], tente d'améliorer la capacité des patients à reconnaître les émotions exprimées par le visage d'autrui. Au cours d'un entraînement assisté par ordinateur, les patients exercent leur capacité à identifier les expressions exprimées par différents visages. L'objectif est d'améliorer les stratégies d'extraction des informations pertinentes, en incitant le sujet à concentrer son attention sur les parties du visage qui jouent un rôle important dans l'expression des émotions, c'est-à-dire les yeux, le nez et la bouche. Les résultats sont certes intéressants, mais cette technique n'est pas suffisamment écologique pour être utilisée en thérapeutique courante. D'autres travaux (programme Gaïa) visent actuellement à développer des outils mettant les patients en situation d'interaction sociale et à les entraîner à identifier de manière plus efficace les émotions exprimées au cours de telles interactions.

Discussion

La remédiation cognitive permet la prise en charge de déficits qui ne sont pas accessibles aux traitements pharmacologiques et psychothérapiques mais sont très invalidants pour les patients souffrant de schizophrénie. Plusieurs méta-analyses [23, 16, 17, 33] ont permis de démontrer l'efficacité de la remédiation cognitive sur des échantillons de grandes tailles et ceci quels que soient le type de patients ou les traitements associés. Même si les mécanismes par lesquels les programmes disponibles améliorent les déficits cognitifs ne sont pas encore parfaitement élucidés et si des études systématiques n'ont pas encore montré à quel moment de l'évolution d'un patient donné il faut les utiliser afin d'être le plus efficace possible, il est déjà acquis que la remédiation cognitive permet d'apporter des bénéfices en termes de compétences sociales et de réinsertion des sujets souffrant de schizophrénie [19].

Le fait de considérer la cognition au-delà des troubles de la mémoire, de l'attention et des fonctions exécutives habituellement prises en compte a ouvert de nouvelles perspectives [11]. En effet, considérer la cognition comme l'ensemble des processus qui sous-tendent la pensée permet le développement d'outils de remédiation conçus pour agir sur les symptômes schizophréniques. Toutefois, de nombreux travaux sont encore nécessaires pour mieux caractériser les dysfonctions cognitives impliquées dans la genèse de ces symptômes. Un important travail de recherche appliqué et théorique doit encore être mis en œuvre pour mieux appréhender les relations entre les niveaux cognitif et clinique.

Le développement exponentiel que connaît actuellement la remédiation cognitive repose sur le fait qu'elle consiste en des méthodes simples, facilement applicables et validées. De plus, elle regroupe les seuls outils pouvant avoir une action notable sur les déficits cognitifs qui handicapent très sévèrement les patients souffrant de schizophrénie. Il est néanmoins nécessaire de la considérer comme un *traitement d'appoint* dont l'utilisation vient compléter l'action des médicaments et de la psychothérapie. Son utilisation chez les patients souffrant de schizophrénie doit être la plus large possible afin d'optimiser les chances de réinsertion de ces personnes. Elle doit être précédée d'une évaluation neuropsychologique qui permet de caractériser précisément les troubles cognitifs. Il faut par ailleurs l'intégrer dans un projet de soin sur mesure, dans lequel son action vient s'articuler avec celle des autres outils thérapeutiques employés, qui comprend la définition d'objectifs de formation et professionnels (ou, à défaut, occupationnels) précis. Enfin, il est illusoire de penser qu'un seul programme de remédiation cognitive pourrait répondre aux besoins de tous les patients. À l'instar de ce qui est pratiqué au quotidien au Centre de réhabilitation de l'hôpital du Vinatier (centre régional offrant à la disposition des usagers quatre programmes de remédiation cognitive, des groupes d'éducation thérapeutiques, des groupes d'entraînement des compétences sociales, des groupes d'entraînement métacognitif, etc.), il est nécessaire de poser les indications au cas par cas et de choisir parmi plusieurs outils de remédiation celui qui est susceptible de répondre au mieux aux besoins thérapeutiques spécifiques d'une personne donnée.

Références

1. Blank DS, Addington D, Addington J. Social functioning and cognition in first episode and multi-episode schizophrenia. Schizophrenia Bulletin, 2007, *2* : 583.
2. Brenner HD, Hodel B, Genner R et al. Biological and cognitive vulnerability factors in schizophrenia : implications for treatment. Br J Psychiatry Suppl, 1992, *18* : 154-163.
3. Cochet A, Saoud M, Gabriele S et al. Impact de la remédiation cognitive dans la schizophrénie sur les stratégies de résolution de problèmes et l'autonomie sociale : utilisation du logiciel Rehacom®. Encephale, 2006, *32* : 189-195.
4. Combs DR, Adams, SD, Penn DL et al. Social cognition and interaction training for schizophrenia. Schizophrenia Bulletin, 2007, *33* : 585.
5. d'Amato T, Bation R, Cochet A et al. A Randomized, controlled trial of computer-assisted cognitive remediation for schizophrenia. Schizophrenia Research, 2011, *125* : 284-290.
6. Delahunty A, Morice R. A training programme for the remediation of cognitive deficits in schizophrenia. Albury, NSW, Department of Health, 1993.
7. Demily C, Franck N. Cognitive remediation : a promising tool for the treatment of schizophrenia. Expert Review of Neurotherapeutics, 2008, *8* : 1029-1036.
8. D'Zurilla TJ, Goldfried MR. Problem solving and behavior modification. J Abnorm Psychol, 1971, *78* : 107-126.
9. Favrod J, Vianin P, Pomini V, Mast FW. A first step toward cognitive remediation of voices : a case study. Cogn Behav Ther, 2006, *35* : 159-163.
10. Franck N, Rouby P, Daprati E et al. Confusion between silent and overt reading in schizophrenia. Schizophrenia Research, 2000, *41* : 357-364.
11. Franck N. La schizophrénie. Paris, Odile Jacob, 2006.

12. FRANCK N, CHAMBON O, MARIE-CARDINE M. Thérapies comportementales et cognitives dans la schizophrénie, EMC-Psychiatrie, 37-295-D-50, 2008.
13. KHAZAAL Y, FAVROD J, LIBBRECHT J et al. A card game for the treatment of delusional ideas : a naturalistic pilot trial. BMC Psychiatry, 2006, *6* : 48.
14. KAYSER N, SARFATI Y, BESCHE C, HARDY-BAYLÉ MC. Elaboration of a rehabilitation method based on a pathogenetic hypothesis of « theory of mind » impairment in schizophrenia. Neuropsychol Rehabil, 2006, *16* : 83-95.
15. LEVINE S, KIRSCH N. COGORTH : A programming language for customized cognitive orthoses. Proc Rehabil Eng Soc North America, 1985.
16. MCGURK SR, TWAMLEY EW, SITZER DI et al. A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrnenia. Am J Psychiatry, 2007, *164* : 1791-1802.
17. MEDALIA A, CHOI J. Cognitive remediation in schizophrenia. Neuropsychol Rev, 2009, *19* : 353-364.
18. PASSERIEUX C. Remédiation cognitive des troubles de la cognition sociale. La Lettre du Psychiatre, 2010, *6* : 15-19
19. PENADES R, BOGET T, CATALAN R et al. Cognitive mechanisms, psychosocial functioning, and neurocognitive rehabilitation in schizophrenia. Schizophr Res, 2003, *63* : 219-227.
20. PIGOT H, PACHE D, PACCOUD B et al. MOBUS : agenda d'aide aux déplacements. FICCDAT, 2007.
21. POMINI V, BRENNER D, HODEL B, RODER V. Thérapie psychologique des schizophrénies. Bruxelles, Mardaga, 1998.
22. POMINI V. Integrated Psychological Treatment : un programme intégré de remédiation cognitive et d'entraînement des compétences sociales pour le traitement de la schizophrénie. La Lettre du Psychiatre, 2009, *5* : 101-105.
23. RODER V, MUELLER DR, MUESER KT, BRENNER HD. Integrated psychological therapy (IPT) for schizophrenia : is it effective ? Schizophr Bull, 2006, *32 (Suppl.)* : 81-93.
24. RODER V, MUELLER DR, FRANCK N. Programmes de traitement de la schizophrénie intégrant l'entraînement des compétences sociales et la remédiation cognitive : IPT et INT. EMC-Psychiatrie, 2001, 37-090-A-40, 10 pages.
25. SABLIER J, STIP E, FRANCK N et al. Étude de convivialité de l'utilisation d'un agenda électronique par des personnes souffrant de schizophrénie. Sante Ment Que, 2007, *32* : 209-224.
26. SABLIER J, STIP E, FRANCK N. Assistants cognitifs numériques et schizophrénie : de nouveaux outils pour compenser le handicap psychique. La Lettre du Psychiatre, 2010, *6* : 5-9.
27. SPRONG M, SCHOTHORST P, VOS E et al. Theory of mind in schizophrenia : Meta-analysis. Br J Psychiatry, 2007, *191* : 5-128.
28. VIANIN P, SARRASIN-BRUCHEZ P, BIRCHER R, JAUGEY L. Programme de remédiation cognitive pour patients présentant une schizophrénie ou un trouble associé. Manuel du thérapeute. Socrate Editions Promarex, Charleroi, 2007.
29. WILSON BA, EMSLIE HC et al. Reducing everyday memory and planning problems by means of a paging system : a randomised control crossover study. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2001, *70* : 477-482.
30. WINTER M, FRANCK N. Remédiation cognitive et informations facials. L'Evolution Psychiatrique, 2009, *74* : 145-152.
31. WYKES T, REEDER C, LANDAU S et al. Cognitive remediation therapy in schizophrenia : Randomised controlled trial. British journal of Psychiatry, 2007, *190* : 421-427.
32. WYKES T, NEWTON E, LANDAU S et al. Cognitive remediation therapy (CRT) for young early onset patients with schizophrenia : an exploratory randomized controlled trial. Schizophr Res, 2007, *94* : 221-230.
33. WYKES T, HUDDY V, CELLARD C et al. A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia : methodology and effect sizes. Am J Psychiatry, 2011, *168* : 472-485.

26

Intérêt de la stimulation magnétique transcrânienne dans le traitement des troubles schizophréniques

M. Mondino, J. Brunelin et E. Poulet

Malgré les importantes avancées de la pharmacologie antipsychotique, les traitements médicamenteux actuels restent partiellement efficaces et peuvent engendrer d'importants effets secondaires. Afin d'améliorer la prise en charge des patients schizophrènes, il semble aujourd'hui essentiel de développer de nouvelles thérapeutiques complémentaires ciblant les dimensions symptomatologiques réfractaires aux traitements médicamenteux.

Le caractère réfractaire des symptômes de la schizophrénie – également appelé « résistance » aux traitements – est classiquement défini comme la non-réponse à au moins deux antipsychotiques différents prescrits à des posologies adéquates pendant une durée d'au moins six semaines.

Bien qu'hétérogène, cette symptomatologie résistante comprend le plus fréquemment deux catégories de troubles : les hallucinations auditives et les symptômes négatifs. Ces symptômes sont associés à des troubles cognitifs, essentiellement des troubles de la mémoire de travail, de l'attention et des fonctions exécutives. L'ensemble de ces troubles seraient sous-tendus par le dysfonctionnement d'un large réseau cérébral, incluant d'une part le cortex temporo-pariétal gauche essentiellement impliqué dans les hallucinations auditives et, d'autre part, le cortex frontal en lien avec la symptomatologie négative et les troubles cognitifs.

Parmi les différentes techniques thérapeutiques complémentaires aux antipsychotiques envisagées, la stimulation magnétique transcrânienne (TMS), une technique non invasive de neurostimulation, bénéficie d'un intérêt croissant depuis une vingtaine d'années. Utilisée en premier lieu comme technique d'investigation en neurologie, elle est dorénavant envisagée en tant qu'outil thérapeutique potentiel pour le traitement des symptômes réfractaires.

Fondements physiopathologiques

Hallucinations auditives

Les hallucinations auditives touchent 50 à 70 % des patients schizophrènes et sont présentes le plus souvent sous forme de voix ayant un caractère insultant, menaçant ou obscène. Elles persistent malgré les traitements médicamenteux habituels dans 25 % des cas et aggravent le handicap et le pronostic de la maladie.

Leurs bases physiopathologiques ont été étudiées grâce aux techniques d'imagerie fonctionnelle. Deux types d'études ont été mises en œuvre : des études dites de « trait » comparant des sujets hallucinés à des sujets non hallucinés et des études dites « d'état » mesurant l'activité cérébrale au cours du phénomène hallucinatoire. Certaines études ont permis d'identifier des activations restreintes à une seule zone cérébrale : le gyrus de Heschl principale – aire impliquée dans la perception du langage – ou encore l'aire de Broca – aire impliquée dans la production de langage – alors que d'autres études ont mis en évidence l'activation d'un large réseau frontotemporal couplé à des structures sous-corticales. Dans une méta-analyse récente, Jardri et al. [14] ont sélectionné dix études d'imagerie

fonctionnelle réalisées chez des patients schizophrènes présentant des hallucinations auditives. Les auteurs ont mis en évidence une augmentation de l'activité cérébrale au niveau des aires frontotemporales impliquées dans la génération et la perception du discours ainsi qu'au niveau du lobe temporal médian, impliqué dans la mémoire verbale, chez les patients présentant des hallucinations auditives.

Symptômes négatifs

Les symptômes négatifs, définis comme la réduction des fonctions normales, regroupent l'émoussement affectif, l'alogie, l'avolition, l'apathie, l'anhédonie et le retrait social. Ces symptômes, peu sensibles aux traitements pharmacologiques existants, ont des conséquences majeures en termes de handicap fonctionnel et sont à l'origine d'une augmentation de la durée et du nombre d'hospitalisations, générant un coût social élevé.

Plusieurs hypothèses physiopathologiques des symptômes négatifs ont été avancées, la plus répandue étant la présence d'anomalies structurelles et fonctionnelles du lobe frontal. En effet, des études en IRM ont rapporté des réductions du volume ainsi qu'une diminution de matière blanche au niveau frontal en lien avec la sévérité des symptômes négatifs. Les résultats de ces études structurelles sont en accord avec ceux apportés par les études d'IRM fonctionnelle, mettant en évidence une hypo-activation du cortex frontal chez les patients schizophrènes présentant des symptômes négatifs. Cette « hypofrontalité » serait en lien avec un dysfonctionnement de la voie dopaminergique mésocorticolimbique.

Troubles cognitifs

Les troubles cognitifs de la schizophrénie sont aujourd'hui au cœur d'un débat s'interrogeant sur leur possible intégration en tant que critère diagnostique à part entière. Ils concernent essentiellement les fonctions exécutives, la mémoire de travail et l'attention, mais également la cognition sociale. Ces troubles sont très invalidants et ont d'importantes répercussions sur la vie sociale et fonctionnelle des patients. Ils sont d'autant plus conséquents qu'ils sont, à l'instar des symptômes négatifs, très peu améliorés par les traitements médicamenteux actuels. Ainsi, ces symptômes sont depuis quelques années des cibles de choix de la plupart des traitements et nouvelles thérapeutiques de la schizophrénie. Au niveau neurophysiologique, ces troubles sont également associés à une hypo-activation frontale et à des dysfonctionnements des aires frontotemporales.

Il existe également des troubles cognitifs spécifiques de certains symptômes de la schizophrénie. Par exemple, une perturbation des systèmes de la reconnaissance du soi – ou *self-monitoring* – et des actions autogénérées associées aux hallucinations auditives et serait sous-tendue par une dysconnectivité fronto-temporale.

STIMULATION MAGNÉTIQUE TRANSCRÂNIENNE

Principe

La stimulation magnétique transcrânienne (TMS) est une technique non invasive et indolore qui permet de stimuler le cortex cérébral. Cette technique, introduite il y a une vingtaine d'années, a été utilisée premièrement en neurosciences comme un outil d'exploration du système nerveux central. Elle consiste en l'application d'une impulsion magnétique à la surface du crâne au moyen d'une bobine positionnée sur le scalp audessus d'une structure cérébrale cible. Conformément au principe fondamental d'induction électromagnétique de Faraday, le passage d'une brève (0,2 à 0,9 ms) décharge de courant électrique alternatif au sein d'une bobine de stimulation correctement isolée permet d'induire une variation rapide du champ magnétique. Lorsque cette bobine est placée au contact du scalp, le champ magnétique traverse la boîte crânienne sans être modifié et induit un courant électrique au niveau du cortex cérébral résultant en une dépolarisation des neurones et une modification de l'activité cérébrale. La TMS peut être appliquée en stimulation unique ou, une utilisation courante, de manière dite répétée (rTMS), qui consiste à émettre une série d'impulsions pendant un intervalle de temps donné de façon à modifier sensiblement l'activité de la région visée. La rTMS permet d'obtenir des effets sur l'excitabilité corticale de la zone stimulée directement sous la bobine mais permet également de moduler l'activité des zones corticales ou sous-corticales connectées fonctionnellement.

L'effet de la rTMS sur l'excitabilité corticale serait dépendant de la fréquence utilisée. Ces effets ont été mis en évidence à l'aide d'une technique de mesure de l'excitabilité corticale utilisée consiste à induire des potentiels évoqués moteurs (PEM) au niveau des muscles de la main en stimulant le cortex moteur primaire à l'aide d'un pulse de TMS et de mesurer ces PEM avant et après l'application de rTMS haute ou basse fréquence au niveau du cortex moteur. Il a été montré que les potentiels évoqués moteurs enregistrés au niveau de la main étaient facilités par une stimulation haute fréquence (5-20 Hz) du cortex moteur alors qu'ils étaient diminués par une stimulation basse fréquence (1 Hz). Ainsi, on parle communément d'effet facilitateur ou excitateur des hautes fréquences et d'effet inhibiteur des basses fréquences. Afin d'obtenir des effets durables de la rTMS, les sessions de stimulation sont répétées sur plusieurs jours et espacées dans le temps.

Mécanismes d'action

Bien que les mécanismes neurobiologiques complexes sous-jacents aux effets physiologiques de la rTMS restent encore assez méconnus, les modifications d'excitabilité corticale induites par rTMS seraient liées à des mécanismes de plasticité synaptique proches des mécanismes impliqués dans la potentialisation ou dépression à long terme.

D'autre part, la rTMS pourrait avoir des effets sur les systèmes de neurotransmission tels que les systèmes cholinergique, dopaminergique, sérotoninergique et noradrénergique. Par exemple, des études réalisées chez l'animal ont permis de rendre compte d'un effet de la rTMS sur les concentrations de dopamine dans les structures profondes telles que le striatum et l'hippocampe. Chez l'homme, Strafella et al. [30] ont montré que la rTMS haute fréquence du cortex préfrontal dorsolatéral gauche entraînait une libération de DA sous-corticale au niveau du noyau caudé gauche du striatum.

Plus récemment, il a été montré que la rTMS déclenchait l'expression d'un facteur neurotrophique, le *brain-derived neurotrophic factor*, connu pour son rôle dans la survie neuronale, la neurogenèse et la plasticité synaptique.

« *Safety* de la rTMS »

De manière générale, la rTMS est un outil sans danger, bien toléré et présentant peu d'effets secondaires. Aucune séquelle neurologique, cognitive ou cardiovasculaire durable n'a été rapportée. Cependant, le fait que cet outil est relativement récent et qu'il est capable d'altérer les fonctions cérébrales doit conduire à une certaine vigilance. Des textes de recommandations internationales quant à l'utilisation de la TMS en recherche et en thérapeutique ont été rédigés à la suite d'une conférence en juin 1996, puis ces recommandations ont été actualisées lors d'une conférence de consensus en mars 2008 réunissant les principaux experts dans les domaines de la neurophysiologie, la neurologie, la psychiatrie et les neurosciences, qui utilisent actuellement la rTMS pour la recherche et les applications cliniques [25]. Une mise à jour de ce texte, réalisée par un groupe d'experts français impliquant des sociétés de neurophysiologie, de neurologie, d'ORL et de psychiatrie a été publiée très récemment. L'objectif de ce travail était de mieux préciser les critères de sécurité à prendre en compte avec l'évolution des paramètres de traitement et de faire un état des lieux sur les principales indications de cette technique. Dans le cadre de la schizophrénie, notre propos s'appuiera particulièrement sur ce travail de recommandations.

Applications thérapeutiques

En raison de son caractère non invasif, la rTMS a pu être utilisée dans diverses pathologies psychiatriques comme la dépression, les troubles bipolaires, la schizophrénie, les troubles anxieux, les troubles obsessionnels compulsifs (TOC), les pathologies addictives et dans certaines maladies neurologiques comme la maladie de Parkinson, la dystonie, les tics, le bégaiement, les acouphènes, l'épilepsie, la rééducation de l'aphasie ou des fonctions motrices après un accident vasculaire cérébral et les syndromes douloureux.

L'utilisation de la rTMS dans la dépression est incontestablement l'indication la plus largement étudiée dans le champ de la psychiatrie. Son intérêt dans le traitement de la dépression réfractaire a été validé par plusieurs méta-analyses et a conduit à l'approbation officielle de cette nouvelle approche thérapeutique à travers le monde (par exemple au Canada, en Israël, et par la *Food and drug administration* aux États-Unis en octobre 2008). Il est ainsi raisonnable de penser que l'utilisation de la rTMS va continuer à se développer dans diverses spécialités médicales et diverses indications.

Traitement des troubles schizophréniques par rTMS

Les premières études utilisant la rTMS dans le traitement de la schizophrénie étaient basées sur les protocoles de rTMS utilisés dans le traitement de la dépression. La rTMS à haute ou basse fréquence était appliquée en regard des régions frontales, droites ou gauches. Dans la première étude sur le sujet, Geller et al. appliquaient 30 pulses de TMS en une seule session et observaient de très brefs effets thérapeutiques [9]. Dans une deuxième étude en ouvert, dix sessions de rTMS 1 Hz appliquées au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral droit entraînaient une baisse globale de la psychopathologie mais l'amélioration concernait des symptômes non spécifiques de la schizophrénie comme l'anxiété ou la nervosité [7]. Enfin, deux études contrôlées ne permettaient pas d'apporter de preuves suffisantes justifiant l'utilisation de la rTMS du cortex préfrontal dans la schizophrénie [16, 23].

Néanmoins, compte tenu de l'hétérogénéité de la physiopathologie de la schizophrénie, il semble difficile d'envisager traiter l'ensemble de la symptomatologie en ne ciblant qu'une seule région corticale. C'est pourquoi les recherches se sont orientées vers des traitements spécifiques d'un seul trouble ou d'une seule dimension de la pathologie. Le principal axe de recherche développé est l'utilisation de la rTMS dans le traitement des hallucinations auditives résistantes de la schizophrénie et nous pouvons aujourd'hui rapporter un nombre de croissant d'études s'intéressant à la rTMS comme outil de traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie.

rTMS et hallucinations auditives

Deux postulats sont à l'origine de l'hypothèse de l'efficacité d'un traitement des hallucinations auditives de la schizophrénie par rTMS :

– la notion d'hyperactivité du cortex temporo-pariétal gauche associée au phénomène des hallucinations auditives rapportée dans les études d'imagerie ;

– la diminution de l'excitabilité corticale induite par rTMS à basse fréquence rapportée dans les études de neurophysiologie du cortex moteur.

Ainsi, la rTMS appliquée à basse fréquence en regard du cortex temporo-pariétal gauche permettrait une diminution de la fréquence et de la sévérité des hallucinations auditives. Les premiers travaux, réalisés il y a une dizaine d'années dans une équipe de l'université de Yale, rapportent le cas de trois patients schizophrènes hallucinés traités par rTMS basse fréquence du cortex temporo-pariétal gauche et montrent une réduction plus importante de la sévérité des hallucinations auditives lors de la rTMS active en comparaison à la condition placebo [10]. Dans cette étude, les patients bénéficiaient de 4 jours de stimulation avec une longueur des trains de stimulation croissante : de 4 minutes le premier jour à 16 minutes le quatrième jour.

Depuis cette étude princeps, de nombreuses études ont été développées (Tableau 26-I). Vingt-trois études ont été répertoriées et parmi elles différentes méthodologies ont été utilisées : cinq sont des études ouvertes, six sont des études en bras croisés et douze sont des études en bras parallèles. Ces études ciblent toutes une population de patients schizophrènes adultes (âgés entre 18 et 45 ans) majoritairement droitiers présentant des hallucinations auditives réfractaires aux traitements antipsychotiques et sous traitement médicamenteux stable. Aucune donnée spécifique à l'âge des sujets traités n'a été rapportée. Il existe cependant des cas rapportés de rTMS ciblant les hallucinations auditives chez un enfant de 11 ans présentant une schizophrénie à début précoce [12] ainsi que chez une patiente âgée de 55 ans et souffrant de schizophrénie à début tardif [21]. La majorité des études utilise des paramètres de traitement similaires (en termes de site de stimulation, de fréquence et d'intensité de stimulation ainsi que de nombre de stimulations par séance et de séances). Cette homogénéité des paramètres de stimulations renforce la pertinence des méta-analyses qui rapportent un effet de la rTMS sur les hallucinations auditives.

Site de stimulation

Le site de stimulation le plus communément ciblé dans le traitement des hallucinations auditives par rTMS est le carrefour temporo-pariétal et plus particulièrement le cortex temporo-pariétal gauche, aire cérébrale impliquée dans la perception du discours. Schreiber et al., dans leur étude de 2002, ont envisagé le cortex préfrontal droit comme cible de la rTMS mais ne rapportaient pas d'effet sur les hallucinations auditives [27]. D'autres équipes se sont intéressées à l'effet d'une stimulation du cortex temporo-pariétal droit, ou

TABLEAU 26-I. – Résumé des principales publications sur l'effet thérapeutique de la rTMS dans le traitement des hallucinations auditives de la schizophrénie.

Étude		*Méthode*			*Paramètres de rTMS*					*Résultat*
Premier auteur Année	*Revue*	*Design*	*Actif (N)*	*Placebo (N)*	*Site(s) de stimulation Ciblage*	*Fréquence (Hz)*	*Intensité (% SMR)*	*Nombre de sessions*	*Nombre total de stimulations*	*Effet significatif*
d'Alfonso 2002	J Neuro-psychiatry Clin Neurosci	Ouvert	9		TP gauche 10/20	1	80	10	12 000	Oui
Sommer 2007	Schizophr Res	Ouvert	6		TP gauche 10/20	1	90	15	18 000	Oui
Horacek 2007	Neuropsychobiology	Ouvert	12		TP gauche 10/20	0,9	100	10	10 800	Oui
Montagne-Larmurier 2009	Schizophr Res	Ouvert	11		Sulcus temporal IRMf	20	80	4	9 600	Oui
Lai 2010	Psychiatry Clin Neurosci	Ouvert	8		TP gauche 10/20	1	90	9	8 640	Oui
Hoffman 2000	Lancet	Crossover	12	12	TP gauche 10/20	1	80	4	2 400	Oui
Schonfeldt-Lecuona 2004	Neuroreport	Crossover	11	11	TP gauche + Broca IRMa/IRMf	1	90	5	4 800	Non
Poulet 2005	Biol Psychiatry	Crossover	10	10	TP gauche 10/20	1	90	10	10 000	Oui
Jandl 2006	Neuropsychobiology	Crossover	14	14	TP gauche, droit et placebo 10/20	1	100	5	4 500	Non
Hoffman 2007	Cereb Cortex	Crossover	16	16	cible fonctionnelle IRMf	1	90	3	1 600	Non
Loo 2010	Psychol Med	Crossover	18	18	TP gauche, droit et placebo IRMa	1	110	3	3 060	Non (bobine circulaire)
Mc Intosh 2004	Psychiatry Res	Parallèle	16	16	TP gauche 10/20	1	80	4	2 400	Non
Lee 2005	Neurosci Lett	Parallèle	13/ 12	14	TP gauche, droit et placebo 10/20	1	100	10	12 000	Non

TABLEAU 26-I. – (*suite*).

Étude		*Méthode*			*Paramètres de rTMS*					*Résultat*
Premier auteur Année	*Revue*	*Design*	*Actif (N)*	*Placebo (N)*	*Site(s) de stimulation Ciblage*	*Fréquence (Hz)*	*Intensité (% SMR)*	*Nombre de sessions*	*Nombre total de stimulations*	*Effet significatif*
Chibbaro 2005	Neurosci Lett	Parallèle	8	8	TP gauche 10/20	1	90	4	3 600	Oui
Fitzgerald 2005	J Clin Psychopharmacol	Parallèle	17	15	TP gauche 10/20	1	90	10	9 000	Non
Hoffman 2005	Biol Psychiatry	Parallèle	27	23	TP gauche 10/20	1	90	9	7 920	Oui
Saba 2006	J Psychiatr Res	Parallèle	8	8	TP gauche 10/20	1	80	10	3 000	Oui Tp gauche
Brunelin 2006	Schizophr Res	Parallèle	14	10	TP gauche 10/20	1	90	10	10 000	Oui
Rosa 2007	J Clin Psychiatry	Parallèle	6	5	TP gauche 10/20	1	90	10	9 600	Oui
Vercammen 2009	Schizophr Res	Parallèle	24	12	TP bilatéral, gauche et placebo 10/20	1	90	10	14 400	Oui Tp gauche
Bagati 2009	Aust N Z J Psychiatry	Parallèle	20	20	TP gauche 10/20	1	90	10	ND	Oui
Slotema 2010	Biol Psychiatry	Parallèle	20/ 22	20	TP gauche IRMf	1	90	15	18 000	Non
deJesus 2010	Psychiatry Res	Parallèle	8	9	TP gauche 10/20	1	90	20	23 040	Non

N : nombre de sujets inclus ; TP : cortex temporo-pariétal ; 10/20 : système EEG international ; IRMa : imagerie par résonance magnétique anatomique ; IRMf : imagerie par résonance magnétique fonctionnelle ; SMR : seuil moteur de repos.

d'une stimulation bilatérale sans apporter de résultats significatifs (*voir* Tableau 26-I).

La question du *repérage de la cible* a été et reste aujourd'hui sujette à controverses. En effet, dans les premières études, le cortex temporo-pariétal gauche était repéré selon le système international 10-20 de placement des électrodes d'électro-encéphalographie (EEG) comme le point équidistant des repères T3 et P3. Or, le système de placement des électrodes EEG ne permet pas de prendre en compte les variabilités interindividuelles et, compte tenu de la taille de la zone d'action de la rTMS (1 cm au pic d'énergie), un mauvais placement de la bobine pourrait conduire à la stimulation d'une zone voisine de celle envisagée. Devant la nécessité irréfutable de prendre en compte ces variabilités interindividuelles, les auteurs ont commencé à se tourner vers des systèmes de repérage anatomique de la cible par imagerie par résonance magnétique (IRM) et des méthodes de ciblage par neuronavigation. La zone cérébrale à stimuler, ici le cortex temporo-pariétal gauche, peut être repérée sur l'IRM anatomique ou à partir des activations observées en IRM fonctionnelle du sujet au cours du phénomène hallucinatoire ou d'une tâche de langage associée. Des systèmes de neuronavigation permettent ensuite de placer la bobine en regard de cette zone. Par exemple, dans leur étude de 2004, Schonfeldt-Lecuona et al. ont comparé des stimulations sur l'aire de Broca, le sillon temporal supérieur gauche, des stimulations placebo ou l'absence de stimulation (*voir* Tableau 26-I). Les cibles étaient déterminées soit par repérage sur l'IRM anatomique soit par repérage des zones activées au cours d'une tâche de langage. Bien que non significatifs, leurs résultats étaient en faveur d'une diminution des hallucinations plus importante après guidage par IRM fonctionnelle. Ce système de guidage par IRM fonctionnelle a été utilisé dans d'autres études et notamment dans l'étude de Montagne-Larmurier en 2009 où une amélioration significative des hallucinations auditives était rapportée après rTMS de la zone la plus activée le long de la partie postérieure du sillon temporal supérieur gauche au cours d'une tâche de langage. Dans une autre étude, Sommer et al. ont décrit son efficacité, mais ils n'ont pas confirmé sa supériorité par rapport à la méthode de placement selon le système EEG (*voir* Tableau 26-I). Ainsi, certains auteurs proposent de stimuler le cortex temporo-pariétal droit ou de manière bilatérale en fonction de données fonctionnelles, mais leurs résultats sont peu probants. Une étude récente de Slotema et al. en 2011 a comparé les différentes techniques. Cette étude ne permet pas de conclure, d'autant plus que les groupes « actifs » ne se différencient pas du groupe placebo (*voir* Tableau 26-I).

En conclusion, si la cible temporo-pariétale apparaît la plus légitime, la question du site de stimulation reste d'actualité et les méthodologies doivent être optimisées afin de permettre une comparaison directe des paramètres de repérage.

Paramètres de la rTMS

Fréquence

La fréquence de stimulation était jusqu'à présent le paramètre le plus homogène décrit dans la littérature. Les paramètres de fréquence de stimulation de l'étude princeps de Hoffman [10], à savoir une fréquence de 1 Hz, étaient suivis par la plupart des études (*voir* Tableau 26-I). Depuis peu, des protocoles utilisant de hautes fréquences de stimulation tendent à être utilisés. Ainsi, l'équipe de Montagne-Larmurier, en 2009, a utilisé la rTMS à une fréquence de 20 Hz et a mis en évidence dans une étude ouverte une amélioration significative des hallucinations auditives avec ces paramètres de stimulation (*voir* Tableau 26-I).

D'autres modalités de stimulation comme la *continuous theta-burst stimulation* (cTBS) commencent à être utilisées. La cTBS consiste en un train continu de 40 secondes de stimulation (3 pulses à 50 Hz toutes les 200 ms ; soit 600 pulses). Certains cas très prometteurs de patients schizophrènes présentant des hallucinations auditives réfractaires et traités par cTBS ont été rapportés [5, 22, 28]. Ces nouvelles modalités sont d'autant plus intéressantes qu'elles permettent de réduire considérablement le temps des séances de stimulation (1'30 contre 16' pour un nombre identique de stimulations délivrées).

Intensité de la stimulation

Dans la majorité des études (14/23 études), l'intensité de stimulation utilisée était de 90 % du seuil moteur de repos. Cinq études ont utilisé une intensité de 80 %, trois une intensité de 100 % et une seule, négative, a proposé 110 % du seuil moteur. Aucune étude n'a comparé directement les diverses intensités employées. Il semblerait cependant, au vu des résultats, que les études d'une intensité de 100 % ou 110 % ne présentent pas une meilleure efficacité que celles avec une intensité de 90 %.

Nombre de sessions

Le nombre de sessions de rTMS est variable selon les études, allant de trois à quinze sessions (*voir* Tableau 26-I). Dans la plupart des protocoles, une dizaine de sessions étaient proposées, au rythme d'une à deux séances par jour. Il est intéressant de noter qu'aucune des études ne proposait de protocoles similaires à ceux utilisés dans le traitement de la dépression, se déroulant sur 4 à 6 semaines de traitement. De même, le nombre de stimulations par session était variable selon les études allant de 300 à 2 400. Un consensus semble toutefois se dégager autour de *dix séances à 1 000 stimulations par séance*. Il semblerait qu'augmenter le nombre de session ne permette pas d'obtenir une meilleure réponse thérapeutique. Nous pouvons en effet craindre des effets paradoxaux d'un trop grand nombre de sessions par effet priming. En effet, il a été montré grâce à des paradigmes de mesure de l'excitabilité corticale que lorsque la rTMS 1 Hz était précédée d'une session de 10 minutes de stimulation transcrânienne en courant continu (tDCS) cathodique inhibitrice, son effet était inversé et la rTMS 1 Hz devenait « excitatrice » [29]. Ainsi, l'effet « excitateur » ou « inhibiteur » de la rTMS dépendrait de l'activité basale de la zone stimulée.

Forme de la bobine

Dans les études utilisant la rTMS pour le traitement des hallucinations auditives réfractaires, les bobines utilisées étaient de type « bobine en 8 ». Ce type de bobine permet une stimulation focale et peu profonde du cortex cérébral. Dans leur étude publiée en 2009, Loo et al. utilisaient une bobine de type circulaire, connue pour avoir un champ d'action plus large, et ne rapportaient pas d'effet sur les hallucinations auditives (*voir* Tableau 26-I). En revanche, ils notaient une amélioration de l'humeur qu'ils expliquaient par l'action plus large des bobines circulaires.

Dans une étude récente, Rosenberg et al. ont utilisé une bobine en H afin de permettre une stimulation profonde du cortex temporo-pariétal gauche [24]. Les résultats de cette étude ouverte obtenus chez huit patients allaient dans le sens d'une diminution des hallucinations auditives.

Durée de l'effet

Très peu d'études publiées à ce jour évoquent le suivi à long terme de l'effet des traitements par rTMS sur les hallucinations auditives. Concernant la mise en place d'un traitement de maintien de l'effet, aucune étude standardisée n'a été publiée à ce jour. Seuls quelques cas apparaissent dans la littérature. Fitzgerald et al. ont rapporté en 2006 les cas de deux patients traités une seconde fois par rTMS après rechute [8].

Notre équipe a également publié deux cas de mise en place d'un traitement de maintenance [20, 21]. Dans le premier cas, une patiente ayant répondu à une première cure de rTMS puis rechuté a été traitée une seconde fois par rTMS. À la suite de cette deuxième cure, nous avons mis en place un protocole de maintien consistant en une séance de rTMS par semaine. Ses hallucinations étaient améliorées par cette deuxième cure, mais la thérapie de maintien n'a pas empêché une seconde rechute dans les mêmes délais que sans maintien [20]. Dans le deuxième cas rapporté [21], deux séances par jour une fois par mois ont été mises en place. Avec ce traitement, l'efficacité thérapeutique a pu être maintenue un an jusqu'à disparition complète des symptômes.

Dans une étude publiée en 2008 Thirthalli et al. rapportaient l'efficacité d'un traitement de maintenance sur la sévérité des hallucinations auditives [31]. Les auteurs procédaient à un espacement progressif des séances : une séance hebdomadaire pendant 6 semaines, une séance toutes les 2 semaines pendant 12 semaines et enfin une séance par mois pendant 3 mois ; et décrivaient un maintien de l'efficacité durant les 8 mois suivant la cure.

Est-il préférable de suivre les patients répondeurs après leur cure et de les traiter à nouveau en cas de rechute ou faut-il se calquer sur ce qui a été fait avec l'électro-convulsivothérapie ou la rTMS dans la dépression avec un écartement progressif des séances ? Cette question reste entière.

rTMS et symptômes négatifs

L'utilisation de la rTMS dans le traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie découle de la mise en évidence d'une hypo-activation des régions préfrontales corrélée à la symptomatologie négative. Ainsi, la rTMS à haute fréquence du cortex préfrontal dorsolatéral pourrait entraîner, de la même manière que dans le traitement de la dépression, une amélioration clinique. D'autre part, la rTMS à haute fréquence du cortex préfrontal entraînerait une libération striatale de dopamine [30]. La rTMS haute fréquence appliquée au niveau du cortex

préfrontal pourrait ainsi relancer la fonction dopaminergique, palliant ainsi l'hypodopaminergie tonique associée aux symptômes négatifs de la schizophrénie.

À ce jour, les travaux réalisés sur l'efficacité thérapeutique de la rTMS à haute fréquence dans le traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie sont encore peu nombreux et leurs résultats sont très controversés. Les quatre essais cliniques en ouvert publiés dans la littérature montrent une diminution des symptômes négatifs chez les patients traités par rTMS haute fréquence – 10, 15 ou 20 Hz – appliquée au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral gauche (Tableau 26-II). En revanche, parmi les essais cliniques contrôlés en bras parallèles, quatre rapportent une efficacité de la rTMS haute fréquence par rapport à une stimulation placebo tandis que cinq ne rapportent pas d'effet significatif (*voir* Tableau 26-II). Par ailleurs, trois méta-analyses récentes ont montré un effet modéré de la rTMS dans cette indication.

Malgré des résultats prometteurs, il semble aujourd'hui difficile de conclure sur l'efficacité de la rTMS dans le traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie, compte tenu des faibles effectifs pris en considération dans les essais cliniques et de l'hétérogénéité des paramètres de stimulation.

Site de stimulation

La zone corticale ciblée dans les études visant à réduire la symptomatologie négative est majoritairement le cortex préfrontal dorsolatéral gauche. Le centre de la bobine de stimulation est conventionnellement positionné 5 à 6 cm en avant du cortex moteur gauche et aucune des études publiées à ce jour n'a utilisé de repérage anatomique ou fonctionnel. Dans leur étude publiée en 2008, Fitzgerald et al. effectuaient une stimulation bilatérale du cortex préfrontal dorsolatéral à une fréquence de 10 Hz (*voir* Tableau 26-II). Ils ne rapportaient aucune amélioration significative de la symptomatologie négative après les dix sessions de stimulation.

Plus récemment, Demirtas-Tatlidede et al. [4] ont observé une amélioration significative des symptômes négatifs, accompagnée d'une amélioration générale de l'humeur et des fonctions cognitives, chez huit patients schizophrènes traités par rTMS haute fréquence (dix sessions) appliquée au niveau du vermis cérébelleux [4]. Ces travaux sont fondés sur l'hypothèse que le cervelet, au même titre que le cortex préfrontal dorsolatéral, ferait partie d'une boucle cérébello-thalamo-corticale dysfonctionnelle dans la schizophrénie.

Paramètres de la rTMS

Fréquence

Il est difficile de conclure quant à la fréquence de stimulation nécessaire pour obtenir la meilleure efficacité clinique sur les symptômes négatifs. En effet, les résultats des études utilisant les fréquences de 10 ou 20 Hz sont contradictoires. Il apparaît cependant que la rTMS à basse fréquence (1 Hz ou 3 Hz) du cortex préfrontal dorsolatéral gauche n'a aucun effet sur la symptomatologie négative [15, 26]. D'autres paramètres de stimulation, comme l'alpha-TMS – fréquence de stimulation calculée à partir du rythme alpha du patient mesuré en électro-encéphalogramme – ont pu montrer leur supériorité clinique par rapport aux stimulations à 3 et à 20 Hz [15]. Cette amélioration serait corrélée à une augmentation de l'amplitude du rythme alpha. Cette étude est basée sur des études d'électro-encéphalographie (EEG) rapportant, d'une part, des anomalies de la synchronisation alpha chez les patients schizophrènes et, d'autre part, une régularisation de ce rythme après amélioration des symptômes négatifs sous traitement médicamenteux. Cette étude originale permet d'ouvrir la possibilité d'une fréquence de stimulation propre à chaque sujet pour une meilleure efficacité clinique.

Parmi les paramètres innovants utilisés, l'*intermittent theta-burst stimulation* (iTBS) consiste en l'application de 33 trains de stimulation (3 pulses à 50 Hz toutes les 200 ms pendant 2 secondes, intervalle intertrain : 8 secondes). Le cas d'un patient traité avec ces paramètres de stimulation a été rapporté [2] et montrait une diminution de 60 % des symptômes négatifs trois mois après la cure de stimulation. Ces paramètres d'iTBS stimulation ont également été utilisés avec succès dans l'étude de Demirtas-Tatlidede et al. [4] appliqués au niveau du vermis cérébelleux.

Intensité

L'intensité de la stimulation dans les études qui se sont intéressées à cette indication était comprise entre 80 et 110 % du seuil moteur. Aucun consensus n'a été établi, cependant d'après les méta-analyses réalisées dans le cadre du traitement des épisodes dépressifs majeurs où le nombre d'études est nettement supérieur (près de 800 publications), il apparaît aujourd'hui qu'une plus

TABLEAU 26-II. – Résumé des principales publications sur l'effet thérapeutique de la rTMS dans le traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie.

Étude		*Méthode*			*Paramètres de rTMS*					*Résultats*	
Premier auteur Année	*Revue*	*Design*	*Actif (N)*	*Placebo (N)*	*Site de stimulation*	*Fréquence (Hz)*	*Intensité (% SMR)*	*Nombre de sessions*	*Nombre total de stimulations*	*Aigu*	*Suivi*
Cohen 1999	J Neurol Neurosurg Psychiatry	Ouvert	6		DLPFC gauche	20	80	10	8 000	4 patients fortement améliorés et 2 légèrement	Non
Sachdev 2005	Psychiatry Clin Neurosci	Ouvert	4		DLPFC gauche	15	90	20	36 000	Réduction de 33 % sur symptômes négatifs à 1 mois	1 mois
Jandl 2005	J Neural Transm	Ouvert	10		DLPFC gauche	10	100	5	3 500	Réduction symptômes négatifs	Non
Stanford 2011	J ECT	Ouvert	5		DLPFC gauche	20	100	20		Réduction symptômes négatifs	1 mois
Holi 2004	Schizophr Bull	Parallèle	11	11	DLPFC gauche	10	100	10	4 000	Pas d'effet	Non
Hajak 2004	Psychol Med	Parallèle	10	10	DLPFC gauche	10	110	10	10 000	Réduction symptômes négatifs	Non
Novak 2006	Neuro Endocrinol Lett	Parallèle	8	8	DLPFC gauche	20	90	10	20 000	Pas d'effet	6 semaines
Mogg 2007	Schizophr Res	Parallèle	8	9	DLPFC gauche	10	110	10	20 000	Pas d'effet	2 semaines
Prikryl 2007	Schizophr Res	Parallèle	11	11	DLPFC gauche	10	110	15	22 500	Réduction symptômes négatifs	Non
Goyal 2007	J Neuro-psychiatry Clin Neurosci	Parallèle	5	5	DLPFC gauche	10	110	10	9 800	Réduction symptômes négatifs	Non
Fitzgerald 2008	Brain Stimul	Parallèle	10	10	DLPFC bilatéral	10	110	15	15 000 sur chaque hémisphère	Pas d'effet	Non
Schneider 2008	Brain Stimul	Parallèle	16/17	15	DLPFC gauche	1 ou 10	110	20	2 000 ou 20 000	10 Hz > 1 hz et placebo	1 mois
Cordes 2010	Neuropsycho-biology	Parallèle	18	14	DLPFC gauche	10	110	10	10 000	Effet significatif pour la symptomatologie générale	Non

N : nombre de sujets inclus ; DLPFC : cortex préfrontal dorsolatéral ; SMR : seuil moteur de repos.

grande intensité de stimulation conférerait une meilleure efficacité thérapeutique au traitement.

Nombre de sessions : il paraît également difficile de dégager un consensus quant au nombre de sessions et de stimulations. Nous retrouvons dans la littérature un nombre de séances compris entre cinq et vingt, avec une majorité à dix sessions.

Durée de l'effet

La plupart des études publiées s'intéressaient à l'effet immédiat de la cure de stimulation sur les symptômes négatifs de la schizophrénie. Quelques études ont proposé un suivi de la symptomatologie allant de 2 à 6 semaines après traitement. Il semblerait judicieux d'augmenter la durée de ce suivi, les effets sur la symptomatologie négative pouvant mettre plus longtemps à être visibles. Dans leur étude rapportant le cas d'un patient traité par iTBS, Bor et al. ont noté une amélioration des symptômes négatifs 3 mois après traitement, alors qu'aucun changement n'avait été rapporté immédiatement après la cure de traitement [2].

rTMS et troubles cognitifs de la schizophrénie

Très peu d'études se sont intéressées directement à l'effet de la rTMS sur les troubles cognitifs de la schizophrénie. L'évaluation des fonctions cognitives, lorsqu'elle était réalisée, avait pour but de montrer une absence d'effets délétères de la rTMS sur la cognition [11, 18]. Toutefois, dans certaines études, les auteurs ont noté une amélioration à certains tests cognitifs comme le *Wisconsin card sorting test* – évaluant les fonctions exécutives – [18] ou le *Hopkins verbal learning test* – test de mémoire verbale – [19] suite à une cure de rTMS appliquée au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral. Ces résultats encourageants n'étaient cependant pas corroborés par toutes les études [26].

Dans une étude récente, Demirtas-Tatlidede et al. ont rapporté une amélioration des performances à des tests de mémoire de travail, d'attention et d'apprentissage visuel après traitement par iTBS appliquée au niveau du cervelet [4]. Des résultats plus probants ont été rapportés concernant les troubles de monitoring de la source. Sous l'effet de la rTMS appliquée à basse fréquence au niveau du cortex temporo-pariétal gauche, une amélioration des performances dans une tâche de monitoring de la source impliquant la reconnaissance des actions autogénérées était rapportée, de manière corrélée à la diminution des hallucinations auditives.

La rTMS à haute fréquence appliquée au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral pourrait également améliorer les performances des patients dans des tâches de mémoire de travail (*n-back*) en améliorant le déficit d'inhibition des oscillations gamma présentes chez les patients dans cette région durant la réalisation de ces tâches [6].

Perspectives de l'utilisation de la rTMS pour le traitement des troubles schizophréniques

Force est de constater que dans la littérature, la rTMS est utilisée avec des paramètres de stimulation très hétérogènes. Pour une plus grande reproductibilité des résultats, il convient d'uniformiser ces paramètres, notamment en termes de fréquence, d'intensité de stimulation, de nombre de sessions, de zone corticale ciblée et de méthodologie de ciblage. Les paramètres d'utilisation de la rTMS ne sont pas les seuls critères à prendre en compte lors des études ultérieures. Le traitement médicamenteux, par exemple, pourrait avoir un effet sur la réponse à la rTMS et, bien que certaines études récentes commencent à le prendre en compte [3], ce critère n'est pas systématiquement contrôlé et uniformisé.

Une perspective intéressante serait d'élargir le champ d'action de la rTMS au traitement d'autres symptômes invalidants de la maladie. En effet, bien que majoritaires, les symptômes négatifs et les hallucinations auditives ne sont pas les seuls symptômes réfractaires de la schizophrénie. Nous pouvons citer quelques pistes pour développer les indications de la rTMS : une étude de cas d'un patient présentant des hallucinations visuelles après accident vasculaire ischémique rapporte l'efficacité d'un traitement par rTMS basse fréquence appliquée en regard du cortex occipital [17]. De même, Jardri et al. ont rapporté le cas d'un patient présentant des hallucinations cénesthésiques traitées avec succès par rTMS basse fréquence appliquée au niveau du cortex somatosensoriel [13]. Ainsi, les hallucinations visuelles

et cénesthésiques pourraient devenir des cibles de la rTMS dans le traitement de la schizophrénie.

Enfin, la rTMS n'est pas la seule technique non invasive de neurostimulation existant dans l'arsenal thérapeutique moderne. D'autres techniques, comme la tDCS – *transcranial direct current stimulation* –, pourraient présenter un intérêt particulier dans le traitement de la symptomatologie réfractaire de la schizophrénie. La tDCS consiste en l'application d'un courant continu de faible intensité (1 à 2 mA) à la surface du scalp entre deux électrodes de stimulation. Ce courant circulant entre les deux électrodes modulerait l'excitabilité des zones corticales ciblées. La stimulation anodique augmenterait l'excitabilité corticale tandis que la stimulation cathodique la diminuerait. Ainsi, la tDCS pourrait traiter de manière plus globale la symptomatologie réfractaire en agissant à la fois sur le cortex préfrontal dorsolatéral et sur le cortex temporo-pariétal gauche. Nous avons rapporté récemment les cas de deux patients schizophrènes traités par tDCS bifocale : stimulation anodique au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral et stimulation cathodique au niveau du cortex temporo-pariétal gauche. Après dix sessions de tDCS, les patients montraient une importante diminution des hallucinations auditives ainsi qu'une réduction des autres symptômes réfractaires : symptômes positifs, négatifs et psychopathologie générale [1].

Des travaux contrôlés avec de plus grands effectifs sont nécessaires pour confirmer ces hypothèses et ces résultats préliminaires encourageants.

Références

1. Brunelin J, Mondino M, Haesebaert F et al. Efficacy and safety of bifocal tDCS as an interventional treatment for refractory schizophrenia. Brain Stimul, 2011, sous presse.
2. Bor J, Brunelin J, Rivet A et al. Effects of theta burst stimulation on glutamate levels in a patient with negative symptoms of schizophrenia. Schizophr Res, 2009, *111* : 196-197.
3. de Jesus DR, Gil A, Barbosa L et al. A pilot double-blind sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation for patients with refractory schizophrenia treated with clozapine. Psychiatry Res, 2011, *188* : 203-207.
4. Demirtas-Tatlidede A, Freitas C, Cromer JR et al. Safety and proof of principle study of cerebellar vermal theta burst stimulation in refractory schizophrenia. Schizophr Res, 2010, *124* : 91-100.
5. Eberle MC, Wildgruber D, Wasserka B et al. Relief from chronic intractable auditory hallucinations after long-term bilateral theta burst stimulation. Am J Psychiatry, 2010, *167* : 1410.
6. Farzan F, Barr MS, Sun Y et al. Transcranial Magnetic Stimulation on the Generation and Inhibition of Gamma Oscillations in Schizophrenia. Stimulations, 2011, sous presse.
7. Feinsod M, Kreinin B, Chistyakov A, Klein E. Preliminary evidence for a beneficial effect of low-frequency, repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depression and schizophrenia. Depress Anxiety, 1998, *7* : 65-68.
8. Fitzgerald PB, Benitez J, Daskalakis JZ et al. The treatment of recurring auditory hallucinations in schizophrenia with rTMS. World J Biol Psychiatry, 2006, *7 :* 119-122.
9. Geller V, Grisaru N, Abarbanel JM et al. Slow magnetic stimulation of prefrontal cortex in depression and schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 1997, *21* : 105-110.
10. Hoffman RE, Boutros NN, Berman RM et al. Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex in three patients reporting hallucinated « voices » Biol Psychiatry, 1999, *46* : 130-132.
11. Hoffman RE, Hawkins KA, Gueorguieva R et al. Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex and medication-resistant auditory hallucinations. Arch Gen Psychiatry, 2003, *60* : 49-56.
12. Jardri R, Lucas B, Delevoye-Turrell Y et al. An 11-year-old boy with drug-resistant schizophrenia treated with temporo-parietal rTMS. Mol Psychiatry, 2007, *12* : 320.
13. Jardri R, Pins D, Thomas P. A case of fMRI-guided rTMS treatment of coenesthetic hallucinations. Am J Psychiatry, 2008, *165* : 1490-1491.
14. Jardri R, Pouchet A, Pins D, Thomas P. Cortical Activations During Auditory Verbal Hallucinations in Schizophrenia : A Coordinate-Based Meta-Analysis. Am J Psychiatry, 2011, *168* : 73-81.
15. Jin Y, Potkin SG, Kemp AS et al. Therapeutic effects of individualized alpha frequency transcranial magnetic stimulation (alphaTMS) on the negative symptoms of schizophrenia. Schizophr Bull, 2006, *32* : 556-561.
16. Klein E, Kolsky Y, Puyerovsky M et al. Right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia : a double-blind shamcontrolled pilot study. Biol Psychiatry, 1999, *46 :* 1451-1454.
17. Merabet LB, Kobayashi M, Barton J, Pascual-Leone A. Suppression of complex visual hallucinatory experiences by occipital transcranial magnetic stimulation : a case report. Neurocase, 2003, *9* : 436-440.
18. Mittrach M, Thünker J, Winterer G et al. The tolerability of rTMS treatment in schizophrenia with respect to cognitive function. Pharmacopsychiatry, 2010, *43* : 110-117.
19. Mogg A, Purvis R, Eranti S et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia : a randomized controlled pilot study. Schizophr Res, 2007, *93 :* 221-228.
20. Poulet E, Brunelin J, Kallel L et al. Is rTMS efficient as a maintenance treatment for auditory verbal hallucinations ? A case report. Schizophr Res, 2006, *84 :* 183-184.

21. POULET E, BRUNELIN J, KALLEL L et al. Maintenance treatment with transcranial magnetic stimulation in a patient with late-onset schizophrenia. Am J Psychiatry, 2008, *165* : 537-538.
22. POULET E, BRUNELIN J, BEN MAKHLOUF W et al. M. A case report of cTBS for the treatment of auditory hallucinations in a patient with schizophrenia. Brain Stimul, 2009, *2* : 118-119.
23. ROLLNIK JD, HUBER TJ, MOGK H et al. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenic patients. Neuroreport, 2000, *11* : 4013-4015.
24. ROSENBERG O, ROTH Y, KOTLER M et al. Deep transcranial magnetic stimulation for the treatment of auditory hallucinations : a preliminary open-label study. Ann Gen Psychiatry, 2011, *10* : 3.
25. ROSSI S, HALLETT M, ROSSINI PM, PASCUAL-LEONE A. Safety of TMS Consensus Group Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. Clin Neurophysiol, 2009, *120* : 2008-2039.
26. SCHNEIDER AL, SCHNEIDER TL, STARK H. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as an augmentation treatment for the negative symptoms of schizophrenia : a 4-week randomized placebo controlled study. Brain Stimul, 2008, *1* : 106-111.
27. SCHREIBER S, DANNON PN, GOSHEN E et al. Right prefrontal rTMS treatment for refractory auditory command hallucinations - a neuroSPECT assisted case study. Psychiatry Res, 2002, *116 :* 113-117.
28. SIDHOUMI D, BRAHA S, BOUAZIZ N et al. Evaluation of the therapeutic effect of theta burst stimulation on drug-resistant auditory hallucinations in a schizophrenic patient and its impact on cognitive function and neuronal excitability : a case study. Clin Neurophysiol, 2010, *121* : 802.
29. SIEBNER HR, LANG N, RIZZO V et al. Preconditioning of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation with transcranial direct current stimulation : evidence for homeostatic plasticity in the human motor cortex. J Neurosci, 2004, *24* : 3379-3385.
30. STRAFELLA AP, PAUS T, BARRETT J, DAGHER A. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. J Neurosci, 2001, *21* : 1-4.
31. THIRTHALLI J, BHARADWAJ B, KULKARNI S et al. Successful use of maintenance rTMS for 8 months in a patient with antipsychotic-refractory auditory hallucinations. Schizophr Res, 2008, *100 :* 351-352.

27

Psychothérapies psychodynamiques des patients souffrant de schizophrénie

V. Kapsambelis

Les approches psychanalytiques des états psychotiques ont connu une histoire assez singulière. Dans les textes de Freud, elles sont considérées quasi impossibles du fait de l'importance du narcissisme, et donc de la difficulté de ces patients à établir une relation transférentielle. Néanmoins, les psychothérapies des psychoses connaîtront une expansion tout à fait considérable dans les pays de langue anglaise entre 1940 et 1970, au point que leur enseignement se retrouvera au centre de la formation de nombreux psychiatres américains au cours de ces années. En revanche, en France, ces approches sont restées marginales, du fait entre autres du retard de la diffusion de la psychanalyse comparativement au Royaume-Uni et aux États-Unis. Puis, à partir des années 1970, une inversion va se produire : alors que la psychiatrie des pays de langue anglaise s'éloigne de la culture psychanalytique, et développe même parfois des attitudes franchement hostiles à son égard, la pensée psychanalytique des psychoses se propage en France, bien que ne se traduisant pas forcément par la prolifération, comme aux États-Unis, des « psychothérapies psychanalytiques des psychoses ».

Dans le présent chapitre, nous allons examiner successivement : 1) les positions de Freud sur les états psychotiques ; 2) le développement des psychothérapies des psychoses à partir de ses successeurs ; 3) les principaux éléments de ces approches ; 4) le cas particulier de la psychanalyse française des psychoses.

Les positions de Freud sur la psychothérapie des états psychotiques

Freud considère généralement les psychoses comme inaccessibles au traitement analytique. Trois positions complémentaires étayent cette appréciation.

Premièrement, dans sa compréhension des troubles neuropsychiatriques, Freud sépare ce qui est *« psychique »* et ce qui ne l'est pas, ou plutôt qui ne le devient pas ou ne parvient pas à le devenir. Sa conception théorique, fondamentalement biologique et endogène, présuppose des « pulsions » (équivalent chez l'humain de l'instinct animal), qui représentent une certaine poussée, et qui sont traitées par un appareil ad hoc de l'organisme humain, l'appareil psychique. Les pulsions cherchent donc à être représentées au niveau psychique, ce qui se traduit par la formation des représentations mentales et le développement des affects ; les troubles mentaux sont « mentaux » dans la mesure où ils mettent en évidence des représentations mentales, et des affects, pathologiques. Or, il existe pour Freud des mouvements pulsionnels qui ne sont pas « psychisés » (mentalisés) pour des raisons diverses : force pulsionnelle excessive, défauts de l'appareil psychique… Par exemple, certaines névroses traduisent

des perturbations physiologiques directement issues des pulsions, sans passer par l'étape de leur prise en charge au niveau psychique ; il s'agit des « névroses actuelles » [9], qui reflètent des troubles de la sexualité actuelle (coït interrompu, masturbation), et qui comportent la névrose d'angoisse, la neurasthénie et l'hypocondrie. Ces névroses sont donc inaccessibles à l'analyse, qui est fondamentalement un « traitement psychique », à savoir un traitement utilisant des moyens psychiques. Freud considère que certaines manifestations psychotiques sont du même ordre [6] : « Les psychoses, les états de confusion et d'humeur dépressive profonde (je dirais volontiers : toxique) sont donc impropres à la psychanalyse, telle du moins qu'elle s'est exercée jusqu'ici. Je ne tiens nullement pour exclu qu'on puisse dépasser cette contre-indication en modifiant de manière appropriée le procédé et s'attaquer ainsi à une psychothérapie des psychoses. » Ici, le terme de « toxique », que Freud utilisera quelquefois à propos de la mélancolie, signifie un facteur endogène, pulsionnel (par ex. endocrinien), qui détermine la clinique sans trouver de représentation mentale, échappant ainsi à toute possibilité d'élaboration psychique.

En second lieu, Freud considère que le ressort fondamental de ce « traitement psychique » qu'est la psychanalyse réside dans le *transfert*, à savoir l'aptitude du psychisme humain à investir ses objets « actuels » (les objets qui s'offrent dans le temps présent à ses mouvements pulsionnels) sur le modèle de ses premiers investissements d'objets – donc, sur le modèle des imagos parentales. Il s'agit d'une propension qui renvoie à une aptitude plus générale de l'appareil psychique, la tendance à la répétition, qui elle-même est en rapport, chez Freud, avec ses conceptions neurophysiologiques (une voie déjà ouverte sera plus facilement empruntée lors de nouveaux passages). Or, dans la théorie des psychoses, Freud introduit la notion de *narcissisme* [8], à savoir la tendance de ces patients à retirer leurs investissements du « monde extérieur » et à les concentrer dans le moi (repli, retrait). Pour Freud, un narcissisme trop prononcé s'oppose donc à l'investissement de l'autre, et par conséquent de l'analyste, comme objet de transfert : « L'observation permet de reconnaître que ceux qui sont atteints de névroses narcissiques n'ont aucune capacité de transfert ou n'en possèdent que des restes insuffisants » [9]. Ici, le terme de « névrose narcissique » est équivalent de psychose.

Enfin, de façon plus pragmatique, Freud considère qu'une *relation de base de tonalité positive* est nécessaire au traitement analytique, comme d'ailleurs à tout traitement médical, même si par la suite l'analyse ne manquera pas de mettre en évidence des sentiments négatifs et hostiles, au fur et à mesure que le transfert se déploie. « Là où la capacité de transfert est devenue pour l'essentiel négative, comme chez les paranoïdes [paranoïaques], la possibilité d'influence et de guérison prend fin. » [7] On voit ici que, pour Freud, il ne suffit pas d'avoir conservé la capacité de transfert, encore faut-il que ce dernier ne soit pas incompatible avec les fondamentaux de toute rencontre médecin – malade (confiance, sympathie…). « Nous reconnaissons ainsi », écrit-il en 1938, « qu'il nous faut renoncer à essayer sur le psychotique notre projet de guérison. Peut-être y renonçons-nous pour toujours, peut-être seulement de façon temporaire, jusqu'à ce que nous ayons trouvé un autre projet qui lui soit plus approprié [11] ».

Malgré ces différents points, Freud a gardé, comme on l'a vu, l'espoir de voir le traitement analytique développer des techniques adaptées aux patients non névrotiques. Il pensait notamment qu'un « alliage » entre l'« or pur » de la psychanalyse, en tant que situation idéale, et le « cuivre » de la suggestion, active et utilisée depuis toujours en médecine, permettrait d'aboutir à des psychothérapies qui seraient accessibles aux patients psychotiques [10].

Le développement des psychothérapies des psychoses à partir des successeurs de Freud

Les psychothérapies psychanalytiques des psychoses trouvent leur origine dans les travaux des premiers élèves de Freud, et notamment de Karl Abraham, qui seront prolongés par les travaux de Mélanie Klein. Ces auteurs n'utilisent pratiquement pas la notion de narcissisme. Ils considèrent, au contraire, que les « relations d'objet », c'est-à-dire les relations avec l'environnement humain du nourrisson, sont représentées dans son psychisme dès la naissance, malgré le fait que le « moi » n'est pas encore suffisamment différencié d'avec ses objets. Ces relations prennent évidemment des formes très différentes de celles rencontrées après l'établissement de l'organisation œdipienne, et sont qualifiées

d'« archaïques » ou « prégénitales » ; ce sont elles que nous rencontrons dans la clinique des différents états psychotiques, et qui sont réactivées dans l'approche psychothérapique de ces patients.

Dès 1911, *Abraham* [1] publie un essai sur le peintre Giovanni Segantini où il met en évidence une relation d'objet particulière avec le premier objet, c'est-à-dire la mère. Il décrit une situation où le premier objet n'est pas représenté dans le psychisme de façon unifiée, à savoir en associant des sentiments d'amour et de haine dans un ensemble, caractérisé de ce fait par l'ambivalence ordinaire. Au contraire, les sentiments positifs apparaissent à l'état « pur », donnant lieu à une importante idéalisation, et symétriquement les sentiments négatifs constituent une représentation de mère totalement « mauvaise », et de ce fait dangereuse et mortifère. Abraham voit dans ce fantasme primitif, préexistant à la constitution de représentations ambivalentes des imagos parentales, une prédisposition à la maladie maniaco-dépressive. Les sentiments positifs s'associent à l'exaltation de la rencontre avec un objet exceptionnel, les sentiments négatifs sont associés à la haine, l'agressivité, la destructivité : soit à l'égard de l'objet, soit retournés contre le sujet lui-même (mélancolie). Abraham [2, 3] complète progressivement sa conception en explorant les étapes prégénitales du développement de la libido, en précisant donc davantage le contenu fantasmatique des phases précoces décrites par Freud : la phase orale comporte une dimension de « cannibalisme », d'incorporation de l'objet, au sens littéral du terme : l'objet est tué et introduit dans le corps du sujet ; la phase anale comporte une dimension d'expulsion violente de l'objet, ou de maîtrise sadique de celui-ci. Abraham en déduit un certain nombre d'attitudes psychothérapiques et d'interprétations qu'il mettra en œuvre à la partir de 1920, avec la fondation de la Polyclinique psychanalytique de Berlin, établissement public de soins psychothérapiques ambulatoires accueillant de nombreux patients non névrotiques.

La pensée d'Abraham sera développée par les travaux de *Mélanie Klein*, qui établira les bases de la psychothérapie psychanalytique des psychoses à partir des années 1930 dans les pays de langue anglaise ; son influence, notamment auprès des psychanalystes s'intéressant aux psychoses, sera probablement supérieure à celle de Freud lui-même. Klein [17] systématise les propositions d'Abraham en décrivant deux positions précoces du développement libidinal, qui correspondent aux deux grands ensembles de psychoses, les schizophrénies et les maladies maniaco-dépressives. La *position schizoparanoïde* caractérise les premiers mois de la vie. L'objet, tantôt dispensateur de nourriture, tantôt décevant face à l'attente du sujet, est vécu comme « bon » ou « mauvais », sans que les deux aspects soient réunis sur la même représentation (clivage de l'objet). De même, le sujet est traversé par des pulsions libidinales (d'amour) et agressives (sadiques) qui ne parviennent pas encore à leur conjugaison (clivage du moi) ; l'union de ces deux grandes pulsions constituant ce qui est appelé l'ambivalence dans les fonctionnements dits « névrotico-normaux », les pathologies psychotiques sont « pré-ambivalentielles », ce qui signifie que chacun des deux courants se manifeste de façon séparée, et donc amplifiée, car non modérée par la présence de l'autre. De ce fait, les relations d'objet s'organisent sur le modèle de l'expulsion et de l'attaque : expulsion des mauvais sentiments et pensées (la projection psychotique dans le syndrome paranoïde), envie et rage à l'égard du bon objet, crainte des attaques des mauvais objets… La clinique des syndromes schizophréniques et paranoïdes illustre ces fantasmes. Puis, à partir du cinquième mois, l'objet est désormais perçu comme total, et différencié du moi ; les motions libidinales et agressives convergent donc vers le même objet, ce qui permet leur organisation en ambivalence ; en revanche, la séparation moi – objet qui en découle fait le lit de craintes liées à la perte de l'objet (mélancolie) et à des fantasmes défensifs de possession omnipotente du moi (manie).

On comprend le rôle de ces développements dans la mise en place des « psychothérapies psychanalytiques des psychoses ». Contrairement aux idées freudiennes sur le caractère prohibitif du narcissisme, le nouveau modèle fournit une lecture des manifestations cliniques des patients psychotiques en tant que « relations d'objet », ce qui permet de les ramener à des *manifestations transférentielles* dans le cadre des thérapies de ces patients. L'approche kleinienne offre donc un étayage théorique pour ces psychothérapies, rend compte des éprouvés contre-transférentiels (peur, angoisse, dépit, colère…), indique l'axe des interprétations à proposer et intègre les mouvements agressifs et hostiles des patients (transfert négatif) dans une conception cohérente. Plusieurs auteurs (Rosenfeld, Segal et, de façon plus personnelle, Bion) développeront la théorie et l'approche thérapeutique des psychoses à partir des conceptions kleiniennes, soulignant le caractère de « psychose de transfert » de la relation thérapeutique établie, ainsi que l'importance de l'élaboration du transfert négatif

– à contre-courant d'une conception « humaniste » de l'approche des psychoses, qui aurait tendance à mettre l'accent sur la dispensation d'expériences positives et réparatrices dans le cadre du traitement.

La cohérence du modèle, sa correspondance clinique avec les états psychotiques, l'avantage de pouvoir englober dans une même conception le traitement des enfants et celui des adultes, et enfin sa capacité à décrire une voie d'approche psychanalytique des psychoses basée sur le modèle classique du transfert et de son interprétation ont assuré aux idées kleiniennes une certaine domination dans la psychanalyse des psychoses. Néanmoins, d'autres courants de psychothérapie psychanalytique des psychoses verront le jour et auront une influence considérable. *Paul Federn* [5], qui a entrepris ses premiers traitements de psychoses sous la supervision de Freud dans les années 1910, développera par la suite aux États-Unis une conception de ces pathologies en tant que « maladies du moi ». Federn s'appuie sur la conception du narcissisme selon Freud, mais pour considérer que l'« inflation narcissique » des pathologies schizophréniques est défensive contre une menace d'« hémorragie narcissique ». Le *moi schizophrénique* est caractérisé par une insuffisance de la libido du moi, ce qui se manifeste par des manifestations de dépersonnalisation, d'indétermination quant à ses frontières, de confusion entre moi et non-moi, d'effusion vers le monde environnant ; ce sont ces phénomènes que traduisent les idées paranoïdes, l'automatisme mental et plus généralement les expériences xénopathiques.

L'approche de Federn s'appuie, elle aussi, sur une certaine lecture des premières étapes de l'évolution psychosexuelle : inachèvement de la séparation entre le moi et le premier objet, insuffisance de la constitution du moi en tant qu'entité et de la délimitation de ses frontières. Elle préconise un traitement basé sur le transfert positif, et utilisant souvent un tiers (par ex. une infirmière) qui assure un « soin » contenant les mouvements négatifs et permettant au travail analytique de progresser. Ces conceptions annoncent celles autour du « *self* » et envisagent les pathologies psychotiques, mais également en partie limites, comme l'« expression des peurs concernant la cohésion et l'intégrité du *self* » [19].

Ces deux grandes orientations, celle des relations d'objet et celle de la psychologie du moi, ne résument pas l'ensemble des approches psychanalytiques des psychoses. En effet, en matière de psychanalyse des états psychotiques, il y a un rapport direct entre positions théoriques, techniques de cure et objectifs thérapeutiques. Plusieurs conceptions, plus ou moins en rapport, voire en rupture, avec les précédentes, seront développées au cours des années 1950-1980, dans les pays de langue anglaise (Sullivan, Rosen, Searles, Winnicott, Mahler…), ou française (Sechehaye, Racamier, Müller, Lacan, Aulagnier…) [13].

Les principaux éléments de la psychothérapie des psychoses

Comme pour toute approche psychanalytique, la psychothérapie des psychoses nécessite la *demande du patient*, ce qui implique un sujet qui est, du moins en partie, conscient que les différentes manifestations symptomatiques qui affectent son existence sont en rapport avec des productions de son esprit et pourraient être maîtrisées par lui. En pratique, les circonstances de la rencontre entre un patient schizophrène et un analyste peuvent varier. Elles se produisent le plus souvent soit au cours d'un traitement psychiatrique soit à son décours, à savoir lorsque le traitement psychiatrique a développé ses effets les plus bénéfiques, la médication est acquise, mais néanmoins le patient reste avec des interrogations auxquelles les réponses apportées ne lui semblent pas satisfaisantes. Traditionnellement, ces traitements ont lieu dans un cadre institutionnel, qui assure par ailleurs le traitement psychiatrique, individuel (consultation et chimiothérapie) ou institutionnel. Dans ce contexte, les modalités de traitement sont variées, de la consultation psychiatrique plus ou moins régulière avec un psychiatre d'orientation psychanalytique, qui évolue progressivement vers un travail psychothérapique, jusqu'à la cure codifiée à raison d'une ou de plusieurs fois par semaine, à jour et heures fixes, dans le cadre d'une thérapie dite « bifocale » (psychiatre d'un côté, psychothérapeute de l'autre). De façon pragmatique, Racamier [21] considère qu'« un schizophrène qui accepte de rencontrer un analyste (qui ne lui apporte aucune réponse ni satisfaction directes) de façon régulière et à jours fixes est en vérité quelqu'un qui entreprend une cure analytique ». Ces dernières années, les exemples se sont multipliés de patients psychotiques, bien équilibrés au plan médicamenteux, qui entament des traitements analytiques dans un cadre privé.

Le dispositif divan – fauteuil est rarement utilisé, le *face à face* étant considéré par de nombreux analystes comme nécessaire pour limiter l'ampleur de la régression du patient, pour déjouer les mouvements interprétatifs délirants, et pour offrir un support perceptif visuel qui garantit la présence du thérapeute et atténue les effrois de perte, d'abandon ou d'agression. Roux [23] insiste sur la nécessité de recevoir les expressions non verbales du patient (par ex. mimiques), afin de pouvoir les relier avec des idées et représentations, génératrices d'émotions, et déniées ou contournées avant même qu'elles ne soient exprimées.

La question du *transfert psychotique* fait débat. Pour les analystes kleiniens, le concept est utilisé de façon symétrique par rapport aux transferts névrotiques, et les différences signalées apparaissent comme liées aux particularités des pathologies psychotiques, et non pas comme suffisamment « structurales » pour interdire l'utilisation en toute rigueur de ce terme. Pour les analystes français, sans doute du fait de la sensibilisation aux défauts de symbolisation de la parole psychotique, sur lesquels Lacan [18] a attiré l'attention, le terme de transfert n'est guère utilisé ; il est généralement considéré que ce terme implique une capacité, pour le psychisme humain, de fonctionner simultanément sur deux scènes, celle du « ici et maintenant » et celle du souvenir conscient et inconscient, la parole venant symboliser le passé dans le présent, et donc l'historicité du sujet – autant de fonctions qui semblent manquer dans les fonctionnements psychotiques. Aussi, certains auteurs comme Kestemberg [14] préfèrent utiliser le terme d'« investissement transférentiel », qui connote la possibilité d'établir une relation thérapeutique avec le patient psychotique, tout en laissant en suspens la question de savoir si cette relation est, ou devient, transférentielle au sens strict du terme. D'autres auteurs encore ont proposé des termes différents, tel le « transfert symbiotique » de Searles [24], pour indiquer la mobilisation, dans le cadre de la relation thérapeutique, des situations les plus précoces de la vie psychique.

On peut considérer avec Evelyne Kestemberg [15] que le « transfert psychotique » oscille entre deux pôles :

– se débarrasser du trop-plein d'excitations internes, faisant de l'analyste le lieu de projections massives de divers types (« identification projective » de Klein, « injection projective » de Racamier) ;

– se protéger contre l'« excitation aspirante » suscitée par l'objet (l'analyste), ce qui oblige le patient à adopter des attitudes de passivité (défenses autistiques) ou à développer des défenses d'auto-anéantissement de sa vie psychique et émotionnelle (déni, inhibition intellectuelle confinant au déficit, abrasement affectif).

Aussi, plusieurs analystes ont insisté sur la *qualité de « présence »*, terme introduit par Nacht, du thérapeute des patients psychotiques et sur la nécessité de savoir sortir d'une position trop « neutre » pour défendre de façon active le processus analytique contre les mouvements les plus destructeurs du patient. En résumant les différentes évolutions, Racamier [21] note que « l'intérêt s'est d'abord centré sur le sens inconscient des contenus ; il s'est ensuite porté sur la nature du transfert […], du transfert positif au transfert agressif, du transfert objectal ou prégénital au transfert préobjectal ou narcissique. » Les travaux de Bion [4] ont donné une nouvelle perspective à ces considérations, en mettant l'accent sur la forme de la pensée schizophrénique et sur le travail d'accueil et de « contenant » de l'appareil mental du thérapeute vis-à-vis des « contenus » faiblement mentalisés que lui adresse le patient, l'enjeu du travail thérapeutique étant de les lui retourner sous forme « liée » et « détoxiquée ».

L'objectif d'un traitement psychanalytique des psychoses devient ainsi le *développement des capacités de l'appareil psychique du patient à contenir et à élaborer les mouvements pulsionnels et à élargir les processus de liaison*, ce qui implique l'inscription de son existence dans une certaine historicité (un certain rapport entre passé et présent), incluant le remaniement des imagos parentales. Il passe par le rétablissement de la différence entre « dedans » et « dehors », préfigurant la distinction « moi » et « non-moi », puis par le rétablissement de la distinction entre « mots » et « choses » (représentations verbales et perceptions), en incluant le renoncement à l'« auto-engendrement » [22], et donc l'acceptation de la différence des êtres, des sexes et des générations.

Le cas particulier de la psychanalyse française des psychoses

Comme on l'a vu, les approches psychodynamiques des psychoses se sont développées en France avec un temps de retard par rapport aux pays de langue anglaise. De ce fait, les psychanalystes français ont profité des recherches et impasses de leurs collègues, ce

qui explique sans doute la persistance de ce courant en France, alors qu'il a nettement régressé dans les pays de langue anglaise. D'autres facteurs ont également joué un rôle déterminant, comme la présence des psychanalystes français dans les services de psychiatrie publique et leur participation engagée à la reforme psychiatrique en faveur de la désinstitutionnalisation, de la psychiatrie dans la communauté et de la réhabilitation des patients psychotiques (psychiatrie de secteur), ou encore l'intérêt avec lequel les psychiatres - psychanalystes français ont adopté les traitements neuroleptiques dès leur apparition, sans connaître les conflits doctrinaires qui ont marqué les rapports entre la psychiatrie et la psychanalyse américaines à la même époque.

Ainsi, et grâce aux travaux de très nombreux auteurs (Nacht, Racamier, Diatkine, Lebovici, Kestemberg, Pasche, Aulagnier, Cahn, Hochmann, Roux, Letarte, Oury…), le paysage de l'approche psychodynamique des psychoses en France apparaît assez diversifié, autour de deux ensembles de concepts, formalisés par Racamier [20] : le *soin* et la *psychothérapie*.

Le point de vue psychanalytique sur le *soin* que nécessitent les patients psychotiques a profondément inspiré les institutions psychiatriques et reste encore dominant dans de nombreux cas. Au plan théorique, il renvoie plutôt aux conceptions de Federn, mais avec des emprunts considérables à Winnicott et à Bion. Il s'agit d'accompagner le patient psychotique à un investissement progressif de son moi (investissement narcissique, individuation, subjectivation), en évitant les deux dangers qui sont le recours à des mécanismes d'autoprotection de type autistique et la dilution angoissante et anéantissante dans un environnement « aspirant » et sans limites. Les différentes techniques de psychothérapie institutionnelle et (ou) d'accompagnement dans la vie quotidienne ont décliné cet objectif général en une multitude de procédés thérapeutiques, qui ont toujours cours dans plusieurs équipes de psychiatrie de secteur.

Dans les cas les plus heureux, ces approches sont restées suffisamment souples pour intégrer naturellement d'autres techniques, apparues en cours de route et appartenant à des référentiels théoriques différents : les chimiothérapies bien sûr, mais également les techniques plus récentes de réinsertion et de réhabilitation, d'inspiration davantage psychosociale ou cognitive. Ce qui reste alors « psychodynamique » dans ces approches est :

– une *certaine façon de comprendre le sens des traitements engagés* : fonction de pare-excitation contre les mouvements pulsionnels incontrôlables, dispensation d'expériences positives surmontant la destructivité, création d'une réalité partagée, facilitation du passage de la décharge à la pensée, établissement d'une continuité en organisant des discontinuités préparées, ce qui permet d'atténuer la dépendance, introjection de la fiabilité de l'objet ;

– une *sensibilité aux vécus « contre-transférentiels »* des membres de l'équipe soignante, dans le sens où ces vécus dévoilent la problématique du patient, et donc permettent de mieux appréhender la situation exacte de son évolution psychopathologique, ses possibilités et ses limites du moment ;

– l'*intérêt pour l'histoire du patient*, et le souci d'intégrer les expériences actuelles dans le souvenir d'un passé à la fois révolu et réinventé à travers les progrès du présent.

Le point de vue psychanalytique sur la *psychothérapie* des patients psychotiques suit les différentes élaborations proposées plus haut mais, du fait de l'importance du soin, il fait l'objet d'une évaluation plus rigoureuse, et plus restrictive, des indications. Aussi, même dans un établissement de secteur d'orientation psychanalytique comme l'Association de santé mentale dans le treizième arrondissement de Paris, seuls dix pour cent environ des patients psychotiques adultes se voient proposer une approche psychothérapique psychanalytique, et ce pourcentage a peu varié au fil des décennies. De plus, des techniques nouvelles ont été inventées, tenant compte des difficultés du transfert psychotique, des incertitudes quant à la valeur symbolisante du langage dans ces pathologies, de la nécessité d'organiser un certain « agir », une certaine « mise en acte » des contenus psychiques afin d'en faciliter la symbolisation et l'élaboration.

Parmi celles-ci, le *psychodrame psychanalytique* est sans doute le plus utilisé [12, 16]. Impliquant un meneur de jeu et plusieurs cothérapeutes, il propose au(x) patient(s) d'évoquer, puis de jouer des scènes de leur choix (évènements de vie, échanges avec autrui, rencontres fortuites, rêves…) en attribuant les rôles des personnages qui apparaissent dans la scène aux différents cothérapeutes. Le psychodrame mobilise donc les capacités de représentation du patient (puisque, par définition, il s'agit de jouer, de « représenter »), favorisant ainsi la construction de représentations mentales ; de l'autre côté, l'utilisation du corps et de la motricité contribue à une meilleure expression des mouvements émotionnels, tandis que le groupe et la présence de plusieurs thérapeutes jouent un rôle contenant face aux motions pulsionnelles du (des) patient(s), ce qui est moins aisé dans le face-à-face de la psychothérapie individuelle.

CONCLUSION

Les psychothérapies psychodynamiques des psychoses sont nettement moins utilisées dans la psychiatrie occidentale qu'il y a trois ou quatre décennies ; dans les pays de langue anglaise, elles ont pratiquement disparu de la psychiatrie publique (tout en étant toujours pratiquées dans le cadre d'institutions privées ou en cabinet) : longues, de faible prévisibilité quant à leur issue, toujours plus ou moins expérimentales, elles apparaissent en décalage par rapport à une exigence de résultats rapides et tangibles, dans un contexte de réduction des budgets alloués à la santé. De plus, elles sont défavorisées par une conception sans doute trop étroite de la « guérison », construite à partir du modèle des traitements médicamenteux et visant à la disparition ou réduction des symptômes alors que, en matière de troubles mentaux, des aménagements psychiques plus satisfaisants, conduisant à une meilleure qualité de vie et insertion sociorelationnelle, peuvent se produire en dépit, voire avec certains symptômes.

Si ce recul des approches psychanalytiques des psychoses suit de façon générale le recul de la psychanalyse en tant que modèle du psychisme humain dans la conscience collective occidentale, il n'est pas certain pour autant que l'on assiste à leur progressive extinction. Probablement, l'esprit humain est naturellement porté vers la « causalité psychique », c'est-à-dire qu'il est formé pour attribuer spontanément un sens, et une place dans son histoire personnelle, à ses vécus psychiques, y compris à ceux qui proviennent d'évènements, causes ou facteurs déclenchants qui manifestement dépassent le périmètre de sa seule action psychique. De ce point de vue, et en dépit des modifications sociologiques dominantes, il y aura sans doute toujours des patients animés par la curiosité pour les productions de leur vie psychique et désireux de les explorer.

RÉFÉRENCES

1. ABRAHAM K. (1911) Giovanni Segantini. Essai psychanalytique. *Œuvres Complètes* I. Paris, Payot, 1965 : 161-211.
2. ABRAHAM K. (1912) Préliminaires à l'investigation et au traitement psychanalytique de la folie maniaco-dépressive et des états voisins. *Œuvres Complètes* I. Paris, Payot, 1965 : 212-226.
3. ABRAHAM K. (1916) Examen de l'étape prégénitale la plus précoce du développement de la libido. *Œuvres Complètes* I. Paris, Payot, 1965 : 11-34. .
4. BION WE. (1967) *Réflexion faite*. Paris, Presses Universitaires de France, 1983.
5. FEDERN P. (1952) *La psychologie du moi et les psychoses*. Paris, Presses Universitaires de France, 1979.
6. FREUD S. (1904) De la psychothérapie. *Œuvres Complètes de Freud. Psychanalyse* VI. Paris, Presses Universitaires de France, 2006 : 45-58.
7. FREUD S. (1912) Sur la dynamique du transfert. *Œuvres Complètes de Freud. Psychanalyse* XI. Paris, Presses Universitaires de France, 1998 : 105-116.
8. FREUD S. (1914) Pour introduire le narcissisme. *Œuvres Complètes de Freud. Psychanalyse* XII. Paris, Presses Universitaires de France, 2005 : 213-245.
9. FREUD S. (1916-17) Leçons d'introduction à la psychanalyse. *Œuvres Complètes de Freud. Psychanalyse* XIV. Paris, Presses Universitaires de France, 2000.
10. FREUD S. (1918) Les voies de la thérapie psychanalytique (1918). *Œuvres Complètes de Freud. Psychanalyse* XV. Paris, Presses Universitaires de France, 1996 : 97-108.
11. FREUD S. (1938) Abrégé de psychanalyse. *Œuvres Complètes de Freud. Psychanalyse* XX. Paris, Presses Universitaires de France, 2010 : 225-305.
12. GIBEAULT A. De l'auto-engendrement à la scène primitive : de l'élaboration de la psychose par le psychodrame. *Psychanalyse et psychose*, 2002, *2* : 129-143.
13. KAPSAMBELIS V. Psychothérapie psychanalytique des psychoses. *In* : D Widlöcher, A Braconnier, *Psychanalyse et psychothérapie*. Paris, Flammarion, 1996 : 200-222.
14. KESTEMBERG E. Quelques considérations à propos de la fin du traitement des malades à structure psychotique. *Revue française de Psychanalyse* XXII : 297-333, 1958. *In* : E Kestemberg, *La psychose froide*. Paris, Presses Universitaires de France, 2001 : pp. 15-54.
15. KESTEMBERG E. Le personnage tiers. Sa nature – sa fonction. *Les Cahiers du Centre de psychanalyse et de psychothérapie,* 1981, *3* : 1-55. Reproduit *in* : E Kestemberg, *La psychose froide*. Paris, Presses Universitaires de France, 2001 : 145-177.
16. KESTEMBERG E, JEAMMET P. Le psychodrame psychanalytique. Paris, Presses Universitaires de France (Collection « Que sais-je ? »), 1987.
17. KLEIN M. (1947) *Essais de psychanalyse* (1921-1945). Paris, Payot, 1968.
18. LACAN J. (1959) D'une question préliminaire à tout traitement de la psychose. *La Psychanalyse* IV : 1-50. Reproduit *in* : J Lacan, *écrits*. Paris, Éditions du Seuil, 1966 : 531-583.
19. POLLACK WS. Schizophrenia and the self : contributions of psychoanalytic self-psychology. *Schizophrenia Bulletin,* 1989, *15* : 311-322.
20. RACAMIER PC. *Le psychanalyste sans divan*. Paris, Payot, 1973.
21. RACAMIER PC. La cure psychanalytique individuelle des schizophrènes. *Encyclopédie Médico-chirurgicale*, Psychiatrie, 37295-C10. Paris, Editions Techniques, 1984.
22. RACAMIER PC. *Le génie des origines*. Payot, Paris, 1992.
23. ROUX ML. La psychothérapie psychanalytique des schizophrènes. *In* : Reynaud M. (ed.), *Le traitement des schizophrènes*. Paris, Ed. Frison-Roche, 1991 : 115-127.
24. SEARLES H. (1979) *Le contre-transfert*. Paris, Gallimard, 1981.

28

Thérapie psycho-éducative

P. Lalonde

Il existe des traitements efficaces des maladies mentales, influençant de façon largement positive leur évolution, diminuant les rechutes, améliorant l'adaptation psychosociale et la qualité de vie des patients et de leur famille. Cependant, l'adhésion des patients à ces stratégies thérapeutiques, qu'elles soient médicamenteuses ou de réadaptation, reste faible. Une des raisons est le manque de psycho-éducation donné au patient et à sa famille sur la maladie et sur les modalités de traitement possibles, qu'il faut personnaliser avec beaucoup de nuances.

La psycho-éducation devrait viser non seulement l'acquisition de connaissances nouvelles, mais également et surtout susciter des changements de comportement. Il ne s'agit pas seulement de transmettre de l'information éducative comme un professeur le fait avec des élèves qui n'ont pas à tenir compte de ces informations dans leur vie quotidienne. La psycho-éducation est offerte par un thérapeute dans un contexte particulier, puisque les personnes sont directement concernées par la maladie discutée. Mais pourtant bien des patients refusent d'entendre les informations et recommandations qu'on souhaite leur offrir ; et bien des proches se tourmentent en comparant leurs perceptions de la maladie et les explications fournies par les cliniciens.

• *Définition* : ce mot apparaît régulièrement dans la littérature scientifique anglo-saxonne depuis le début des années 1980, mais il désigne des pratiques très variables. La thérapie psycho-éducative est l'éducation ou la formation d'une personne souffrant d'un trouble psychiatrique et de ses proches dans des domaines qui servent des objectifs de traitement et de réhabilitation :

– l'acceptation de la maladie par la personne et ses proches ;

– leur coopération active au traitement et à la réadaptation ;

– l'acquisition d'habiletés compensant les déficits liés au trouble psychiatrique.

Comme les autres psychothérapies, la thérapie psycho-éducative encourage l'expression des affects, mais privilégie surtout une maîtrise cognitive et un accroissement du contrôle que le patient acquiert sur sa maladie afin de développer des changements de comportement et des habiletés sociales. La thérapie psycho-éducative apparaît donc comme un processus qui, au-delà de la simple éducation, vise à soutenir émotionnellement le patient et sa famille et à leur donner les moyens de gérer au mieux la maladie et ses conséquences pour eux.

Bases théoriques

La thérapie psycho-éducative s'est inspirée de plusieurs notions théoriques et approches thérapeutiques (développées dans [20]).

• *Théorie comportementale* : le conditionnement opérant de Skinner, une réponse apprise cognitivement par renforcement positif.

• *Thérapie cognitivo-comportementale* : la psycho-éducation est devenue un ingrédient de base de la thérapie cognitivo-comportementale (TCC). Le thérapeute propose à son patient une compréhension de la nature de sa maladie et lui explique les différentes étapes du

processus thérapeutique et les techniques qui seront utilisées.

• *Pédagogie* : la thérapie psycho-éducative dérive du goût d'un clinicien pour faire progresser ses patients par son enseignement.

• Modèles de la psychologie sociale :

– la *salutogenèse* : Antonovsky [6] a étudié le potentiel humain pour la recherche de la santé, de la productivité et de l'accomplissement de soi, ce qu'il a appelé la « salutogenèse » et qui signifie l'origine de la santé, à l'opposé de la pathogénèse qui explique comment la maladie survient ;

– le modèle des croyances relatives à la santé (*Health belief model)* de Garcia et Mann [15] est fondé sur les croyances et les motivations du patient relatives à la santé. Les déterminants qui entrent en jeu dans sa décision d'agir sont de deux ordres ;

– la perception d'une menace pour la santé, soustendue par la croyance en sa vulnérabilité potentielle à une maladie et dans la sévérité des conséquences de cette maladie sur certains aspects de sa vie ;

– la croyance en l'efficacité de l'action à entreprendre pour réduire cette menace, qui résulte de l'évaluation des avantages et des désavantages associés à l'adoption de cette action.

• Selon la théorie du comportement planifié (*Theory of planned behavior*) d'Ajzen et Fishbein [3], les comportements humains ne sont pas seulement gouvernés par nos attitudes personnelles, mais également par les pressions sociales et notre sens de contrôle. L'intention d'adopter un nouveau comportement est donc déterminée par la perception qu'a l'individu de sa capacité de changer et par son attitude vis-à-vis du changement en question, mais est également influencée par ses croyances et par les normes sociales.

• *Apprentissage social* : La théorie cognitive de l'apprentissage social (*Social cognitive theory*) de Bandura [7] stipule que la majorité des comportements sont appris par imitation (apprentissage vicariant). Les individus peuvent acquérir des comportements spécifiques en observant certaines autres personnes auxquelles ils peuvent s'identifier. Cette indentification se fait en fonction de l'évaluation du niveau de similarité ainsi que du niveau d'attachement liant cette personne à une autre. Ce comportement devient d'autant plus attrayant si le modèle est renforcé en recueillant des effets bénéfiques suite à sa performance. Deux croyances sont à la base de la décision d'agir :

– la croyance en l'efficacité du comportement pour obtenir le résultat désiré ;

– la croyance dans sa capacité à pouvoir effectuer le comportement (concept d'efficacité personnelle).

• *Entraînement aux habiletés sociales* : depuis les années 1980, Robert P. Liberman travaille sur le développement d'habiletés sociales qu'il définit comme « l'ensemble des capacités cognitives et comportementales qui nous permettent de communiquer nos émotions et nos besoins, de façon compétente pour nous permettre de réaliser nos aspirations interpersonnelles ». Le but de cet entraînement est l'efficacité personnelle. L'approche psycho-éducative a bénéficié du savoir-faire accumulé au fil des années dans l'entraînement aux habiletés sociales (EHS) des patients psychotiques chroniques pour développer des techniques spécifiques afin de leur permettre d'intégrer l'information et d'apprendre de nouveaux comportements adaptatifs durables et généralisables, malgré les difficultés d'apprentissage liées à des éléments de leur pathologie (symptômes négatifs et déficits cognitifs). Les programmes psycho-éducatifs d'EHS privilégient l'apprentissage en groupe suite à une stabilisation préalable des symptômes psychotiques aigus et à une préparation en individuel du patient avant son entrée dans le groupe. Ces programmes comportent un volet informations sur la maladie avec, comme point central, la présentation du modèle vulnérabilité/stress comme modèle explicatif des psychoses. Ils contiennent également et surtout un volet pratique concernant la gestion de la maladie et l'apprentissage d'habiletés diverses, pour faire face à ses conséquences personnelles, familiales et sociales en utilisant des techniques pédagogiques et cognitivo-comportementales. Briand et al. [9] soulignent par ailleurs la nécessité d'intégrer, dans les programmes de réadaptation, les aspects cognitifs, comportementaux et émotifs, autant que possible dans un contexte de vie réelle, afin de tenir compte de tous les aspects d'apprentissage de résolution de problème.

• Les études autour du *concept d'Émotions exprimées* (ÉE) ont montré que certaines ambiances émotionnelles au sein de la famille pouvaient constituer un stress chronique pour le patient schizophrène ou bipolaire et accroître ainsi le risque de rechute [1]. Les émotions cotées au cours d'une entrevue familiale standardisée (*Campberwell family interview*) sont :

– l'hostilité : « J'aimerais autant qu'il disparaisse » ;

– les critiques : « Il ne fait jamais rien de bon » ;

– l'attitude envahissante, intrusive (*emotional overinvolvement*).

Les études sur les familles à bas niveau d'ÉE ont permis de mettre en évidence les caractéristiques d'un environnement familial mieux adapté aux particularités physiologiques, psychologiques et sociales d'un patient :

– les proches respectent les besoins relationnels du patient, notamment ses besoins de distance et d'isolement ;

– ils s'efforcent de comprendre les souffrances du patient et considèrent les comportements symptomatiques comme des expressions de la maladie et non comme un manque de volonté, de la méchanceté, de la paresse, etc. ;

– ils manifestent à l'égard du patient des attentes modérées, en rapport avec ses possibilités ;

– ils sont capables de garder leur sang-froid en cas de crise et gèrent les problèmes quotidiens en cherchant des solutions par la technique de résolution de problèmes.

Ces constatations ont amené des cliniciens à mettre au point une approche thérapeutique au sein de la famille, ciblée sur la modification des attitudes émotionnelles préjudiciables désignées par le concept d'ÉE. Cette approche thérapeutique psycho-éducative, appelée également thérapie familiale comportementale, associe l'éducation de la famille et du patient sur la nature de la maladie et ses conséquences à d'autres interventions visant l'acquisition de comportements adaptatifs de communication et de résolution de problème, permettant de réduire le niveau de stress intrafamilial [14].

Il est clair également que cette attitude émotionnelle n'est pas propre à la situation familiale, mais se retrouve dans certaines structures d'hébergement gérées par des professionnels. Il ne s'agit donc pas de culpabiliser les familles quand elles expriment de fortes émotions. Il faut plutôt essayer d'aménager le milieu pour que les malades puissent vivre dans un contexte émotif favorisant le maintien de la santé.

Formation des thérapeutes

Pour utiliser une approche psycho-éducative, le thérapeute doit donc surmonter plusieurs de ses propres résistances :

– « l'*attentisme* » appris de la psychanalyse ; il ne s'agit pas d'attendre que le patient manifeste un « désir » d'apprendre pour lui donner de l'information. On lui en offre d'emblée, tout comme on lui offre une médication ;

– le concept systémique de « *patient désigné* » qui stigmatiserait le sujet dans son rôle de malade si on lui explique sa maladie ; même si certains patients profitent de quelques gains secondaires découlant de leur maladie, la majorité s'offusque d'être considérée comme malade ;

– le *pessimisme* basé sur la notion ancienne et non fondée d'une évolution irrémédiablement morbide [2] ;

– la *crainte de se prononcer* découlant de l'imprécision diagnostique ;

– l'*appréhension de causer du tort* dérivant de la stigmatisation, des tabous attachés aux maladies mentales.

Ce n'est pas quand les thérapeutes eux-mêmes font de la négation sur leur efficacité thérapeutique qu'ils vont pouvoir transmettre un espoir d'amélioration à leurs patients. Mais en utilisant au mieux les connaissances contemporaines, en manifestant de la compassion aux malades et à leurs proches, en individualisant les techniques thérapeutiques, il est possible de mieux maîtriser les maladies mentales en diffusant les connaissances à ce sujet.

L'approche psycho-éducative repose souvent sur la cohésion d'une équipe thérapeutique partageant les mêmes objectifs. Le psychiatre peut intervenir de façon ponctuelle dans l'animation de groupe, mais il est surtout responsable d'assurer la coordination des différentes interventions [18]. Il peut en fait faciliter (ou inhiber) la créativité et la collaboration des professionnels de l'équipe. En plus, les firmes pharmaceutiques, comprenant que leur médicament est insuffisant pour favoriser la réadaptation, développent ou adaptent en français du matériel psycho-éducatif qui peut être utilisé avec nuance par des cliniciens motivés ayant reçu une formation minimale.

Modalités d'application

Différents types de programmes psycho-éducatifs ont été décrits : certains étalés sur plusieurs mois, adaptés à des structures de long séjour ou ambulatoires, d'autres brefs et intensifs, conçus pour être donnés dans des unités de soins court terme ou en hôpital de jour.

La thérapie psycho-éducative est un processus qui s'appuie sur quatre piliers :

– la présentation d'informations sur la nature de la maladie et son impact sur le patient et les membres de la famille ;

– le soutien émotionnel (fardeau émotionnel, deuil, renoncement) ;

– l'enseignement d'habiletés de gestion de la maladie et du stress ;

– la prévention de la rechute.

Le but est d'amener progressivement le patient et sa famille d'un sentiment d'impuissance et d'une position de passivité ou de révolte, d'incompréhension face à la maladie, vers une position de collaboration active à travers une vision plus réaliste de la maladie, des moyens d'y faire face au quotidien, des possibilités de traitement et des perspectives d'avenir.

La thérapie psycho-éducative se base sur une alliance thérapeutique sous la forme d'un partenariat entre le patient, ses proches et les membres de l'équipe thérapeutique. La *motivation*, c'est-à-dire croire en l'utilité d'un traitement, ainsi que l'action de mettre en pratique les recommandations sont, dans ce domaine, déterminantes, et le thérapeute doit chercher tous les moyens possibles pour les renforcer. Cette motivation dépend cependant de facteurs multiples tant personnels (valeurs, croyances, attitudes) que situationnels (entourage, influences sociales) et explique la difficulté de cette tâche psycho-éducative. Comparée à la psychoéducation utilisée en médecine, par exemple pour le diabète, l'obésité, le tabagisme, etc., cette tâche se complexifie encore en psychiatrie. La maladie mentale s'accompagne souvent de déficits cognitifs (troubles d'attention, de mémoire, de perception, de traitement de l'information), de déficits des fonctions frontales (motivation, initiative, fonctions exécutives) et de troubles du jugement qui interfèrent avec les processus d'apprentissage. Les interactions entre le patient et son entourage influencent tellement l'évolution de la maladie qu'il est indispensable d'étendre la psychoéducation aux proches.

La thérapie psycho-éducative peut commencer pendant l'hospitalisation par des entretiens individuels avec le patient. Dans la mesure où l'amélioration des symptômes aigus et des troubles cognitifs le permet, on aborde avec le patient, d'une manière prudente et empathique, les symptômes de sa maladie, le diagnostic et la nécessité des traitements. Ces entretiens précèdent les entrevues avec la famille. La forme et les moyens qui seront utilisés par la suite dépendent de la durée du séjour hospitalier, de l'équipe thérapeutique disponible autour du psychiatre et du relais possible par une structure ambulatoire : approche individuelle du patient et de sa famille, groupes psycho-éducatifs pour patients et pour parents ou groupes multifamiliaux incluant patients et familles.

Contenu de l'information

Avant d'informer, il est toujours utile de s'enquérir au préalable auprès des intéressés sur leur niveau de connaissances et surtout sur les croyances qu'ils peuvent entretenir au sujet des causes de la maladie, de l'origine de certains symptômes et des attitudes à prendre pour gérer les différents problèmes. Chaque personne, en effet, s'est construit un modèle explicatif pour tenter de donner un sens à ce qui lui arrive [17]. Ce modèle va influencer largement l'acceptation et l'assimilation de toute nouvelle information. Pour le clinicien, il sera important de respecter les modèles et croyances préexistants des patients et de leur famille et d'utiliser un style prudent et interactif pour proposer des explications et des stratégies alternatives.

Pour la plupart des pathologies, les points clés à aborder dans la démarche psycho-éducative tournent autour des mêmes thèmes :

– la nature de la maladie, par exemple le modèle vulnérabilité/stress/compétences adaptatives, offre une conceptualisation pour donner un sens à l'épisode psychotique ;

– les causes : facteurs prédisposants et déclenchants, perpétuants et protecteurs ;

– les symptômes de la maladie, à différencier des effets secondaires de la médication ; par exemple l'apathie est-elle un symptôme négatif de schizophrénie ? ou une sédation ou une akinésie reliée à la médication ? ou encore une manifestation dépressive ?

– les traitements médicamenteux ;

– les traitements psychothérapeutiques et psychosociaux ;

– la prévention des rechutes ;

– l'importance d'une intervention familiale ;

– les conseils pratiques pour mieux vivre avec la maladie ;

– les services d'aide et de soutien communautaire.

Le thérapeute a besoin d'avoir une connaissance claire et actualisée de ces différents thèmes. Les informations qu'il donne doivent avoir fait l'objet du plus large consensus possible entre professionnels, être

basées sur des données probantes. Il doit également aborder avec nuances et objectivité les informations pour lesquelles le consensus n'est pas acquis. Le but de la thérapie psycho-éducative n'est pas d'endoctriner le patient et sa famille au profit d'une théorie, mais de *développer leur sens critique et leur autodétermination* dans un contexte donné.

Révélation du diagnostic

La démarche est similaire pour les diverses maladies physiques (comme le cancer ou le diabète) ou mentales (comme la psychose). L'objectif n'est pas d'essayer de convaincre le patient qu'il a une schizophrénie, encore moins qu'il *est* schizophrène. L'objectif est de manifester de la compassion pour le patient qui souffre et de l'amener à comprendre qu'une maladie est à la source de cette souffrance et que cette maladie a un nom et un traitement. En fait, l'important n'est pas de stigmatiser le patient avec un diagnostic qu'il réfute, mais plutôt de reconnaître la souffrance associée aux symptômes et d'insuffler un espoir en proposant un soulagement par le traitement. En suivant les étapes suivantes, le médecin peut aider son patient à mieux adhérer à son plan de traitement.

Première étape : reconnaissance du phénomène, de l'expérience subjective

Il importe d'aborder le patient par la souffrance associée à ses symptômes. D'ailleurs, il se présente d'abord sous son aspect expérientiel en racontant les phénomènes douloureux qui modifient ses perceptions et son fonctionnement : « On parle de moi à la télévision ». Le clinicien doit donc l'encourager à révéler cet aspect phénoménologique avec toutes les ambiguïtés et les hésitations qui y sont associées : « Expliquez-moi, décrivez-moi… donnez-moi des exemples ». Élaborer également sur les aspects affectifs, expérientiels : « Quelles émotions ressentez-vous lors de ces situations ? » et cognitifs, explicatifs : « Quelle est votre théorie, comment expliquez-vous cette expérience inquiétante ? »

Deuxième étape : identification des symptômes

Le médecin peut ensuite aider le patient à reconnaître que cette souffrance porte un nom. Par exemple « la télévision m'envoie des messages pour me mettre en garde » s'appelle un délire, « ils me disent que je suis un homosexuel » se nomme une hallucination auditive. Quand on aborde les symptômes psychotiques, on doit cependant prendre en compte le manque d'*insight* du patient qui est convaincu de la véracité de sa perception et il faut éviter de le contredire brusquement. Il s'agit donc de demander : « Est-ce que ces termes scientifiques vous conviennent pour nommer l'expérience que vous avez vécue ? Sinon, quel nom voulez-vous donner à ce phénomène ? » Ainsi, on peut aisément accepter qu'un patient parle de ses « voix » s'il ne souhaite pas utiliser le terme technique « hallucination auditive », ou qu'il préfère le terme populaire de « paranoïa », moins entaché de connotations péjoratives, plutôt que le mot « délire ». En fait, l'objectif de cette démarche psycho-éducative consiste à transformer un phénomène subjectif en un symptôme égodystone dont le patient devient observateur, et pas seulement victime. Souvent, en utilisant les mots proposés par le patient, il est plus facile de l'amener à accepter un nom pour identifier ses symptômes.

Troisième étape : proposition d'un diagnostic

Quand le patient reconnaît graduellement qu'il souffre d'une série de symptômes, le médecin peut ensuite lui proposer un diagnostic. Par exemple, le patient qui constate souffrir de « voix », de « paranoïa », de difficultés de concentration, de troubles de mémoire, etc. pourrait être soulagé d'apprendre que cet ensemble de symptômes est associé à une maladie qui se nomme « schizophrénie », plus acceptable que de se faire qualifier de « schizophrène » ou, pire, de « schizo ». D'autres refusent ce terme parce qu'il a une connotation sociale péjorative et ils peuvent alors proposer le mot « psychose », qui est tout aussi acceptable. L'important n'est donc pas d'imposer un vocabulaire spécifique. Tout l'art de l'approche psycho-éducative consiste à trouver les mots et le moment pour aider le patient à reconnaître sa maladie, ou au moins ses symptômes, et ainsi adhérer à un traitement. D'ailleurs, bien des patients ne viennent pas en clinique pour obtenir un traitement de leur schizophrénie. Ils viennent pour alléger la souffrance associée à leurs symptômes, pour reprendre des capacités fonctionnelles, pour entretenir l'espoir à travers une alliance thérapeutique.

Lorsqu'un patient est hospitalisé, et demande « Combien de temps faut-il que je reste à l'hôpital ? », le clinicien peut répondre : « Le temps que ça vous prend

pour vous soulager de ce symptôme des voix. On va avancer à votre rythme. Le médicament va apaiser votre inquiétude et vous allez travailler pour bien identifier ce symptôme qui vous fait souffrir, bien le comprendre en me l'expliquant. » Il s'agit donc d'identifier le symptôme qui cause le plus de détresse (hallucinations, idées suicidaires, sentiment de persécution, etc.) et d'offrir au patient de chercher avec lui les moyens pour qu'il puisse réduire le tourment associé à ce symptôme. On propose ainsi un but au patient et on le rend participant à son amélioration, plutôt que de lui laisser croire que la date de son congé est arbitrairement fixée par son psychiatre.

Quatrième étape : renforcement de l'espoir

Cette étape est la plus importante. L'annonce du diagnostic n'est pas une fin en soi, mais plutôt une façon d'amener le patient à adhérer à son traitement. Une information juste, présentée en mots simples, accessibles pour le patient, permet de préciser les éventualités réalistes associées à l'adhésion aux diverses facettes d'un traitement bio-psycho-social. On peut ainsi dédramatiser et réduire l'anxiété générée par la méconnaissance que le patient a de son trouble : « On sait ce que j'ai », « Je ne suis pas le seul », « On me comprend ». Et restaurer un sentiment de contrôle : « Maintenant, je sais ce qu'il faut faire ». Il ne s'agit pas d'afficher un optimisme triomphant en cherchant à nier la gravité de la maladie, ni non plus un pessimisme désolé en prédisant l'impossibilité du rétablissement ou l'évolution inéluctable vers la chronicité. L'espoir d'une amélioration – et personne ne peut en prédire l'ampleur – doit accompagner le patient tout au cours de son évolution. Cette attitude d'ouverture face à un avenir meilleur aide non seulement le patient et sa famille, mais améliore également l'image de la psychiatrie qui est souvent entachée d'une perception d'inefficacité dans le public et même dans la profession médicale.

Il ne s'agit pas d'attendre que le patient soit motivé pour amorcer un processus thérapeutique. Il faut plutôt considérer cette démotivation comme un manque d'introspection ou un symptôme négatif (déficitaire, de manque d'une fonction cérébrale attendue) qui est reliée à l'hypofrontalité. Il s'agit que les thérapeutes soient créatifs pour offrir aux patients des activités qui les intéressent. Comme disait une ergothérapeute : « Si le patient ne vient pas à une activité, ce n'est pas son problème, c'est le mien. Il faut encore que je trouve une activité qui va l'intéresser. »

Effet de la médication antipsychotique

« Une image vaut mille mots ! » Plutôt que d'embrouiller le patient avec des explications complexes sur l'effet et la pertinence de la médication, il est plus facile de l'illustrer par un schéma simplifié (Figure 28-1).

On peut alors expliquer au patient : « Dans votre cerveau, il y a des milliards de cellules nerveuses reliées par des nerfs (ou des axones). La connexion entre ces cellules se fait par des neurotransmetteurs à travers de petits espaces nommés *synapses*. Un neurotransmetteur important se nomme la dopamine, et sert à transmettre les messages d'une cellule à l'autre. La dopamine est donc essentielle à la formation de la pensée logique. Mais, dans la schizophrénie, quand survient un surplus de dopamine, il se produit des erreurs cognitives, comme des délires ou des hallucinations. Le médicament antipsychotique que je vous propose vient protéger vos cellules de cet excès de dopamine, et permet donc de réduire les symptômes psychotiques qui vous font souffrir. Il ne vous dit pas quoi penser ; en rétablissant un équilibre chimique dans votre cerveau, il vous redonne accès à une pensée saine, délivrée de vos hallucinations et délires. »

Approche psycho-éducative des patients

Apprendre au sujet de la maladie et des symptômes reste malgré tout difficile et pénible pour bon nombre de patients. Certaines informations font peur et suscitent des réactions de tristesse, de désillusion, parfois de désespoir. Les patients n'expriment pas souvent ouvertement leur crainte qui se révèle plutôt par des attitudes de retrait, d'ennui, de refus, d'irritabilité, d'hostilité. Une attitude prudente, non confrontante, bienveillante et empathique de la part du thérapeute est nécessaire pour accompagner et soutenir les patients dans ce processus difficile.

Toute remise en question nécessite un cheminement personnel. En s'appuyant sur sa formation psychodynamique, le thérapeute doit respecter les réticences et les résistances du patient. Plutôt que d'affronter de face les convictions ou les négations du malade, il devrait les approcher par un questionnement de type socratique, c'est-à-dire en posant des questions pour orienter le patient vers d'autres hypothèses afin d'introduire le doute dans sa perception délirante, tout cela avec tolérance et respect.

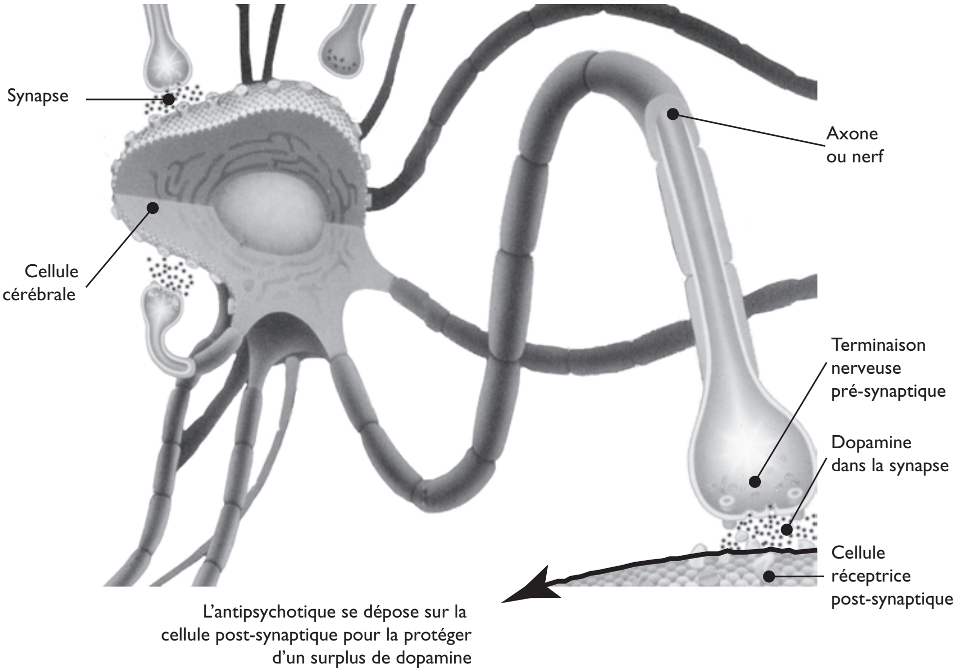


FIGURE 28-1. – Synapse et dopamine.

Les principes de la *thérapie cognitivo-comportementale* (TCC) s'appliquent bien dans ce contexte.

• *Éviter de contredire*, de confronter directement le patient sur ses convictions délirantes. Il est inutile d'adopter une attitude dogmatique ou de faire des démonstrations savantes pour prouver l'irrationalité de ces certitudes psychotiques. On risquerait d'enraciner l'idée délirante en amenant le patient à la défendre. Ce n'est pas par une attitude raisonnante et moralisatrice qu'on peut atteindre une personne délirante déjà hypersensible aux critiques.

• *Laisser le patient exprimer à l'aise ses idées* et ses appréhensions souvent réprimées par crainte du ridicule. Le délire comporte habituellement une souffrance, une angoisse, et c'est par l'empathie qu'on obtiendra la confiance du malade. Le calme et la compréhension du médecin pourront même parfois avoir un effet apaisant sur un malade agité. C'est d'ailleurs dans ce contexte – pour soulager la souffrance, calmer l'appréhension – qu'on tâchera de convaincre le patient de la nécessité de prendre un antipsychotique, et non pour rectifier sa façon de penser. Cette attitude accueillante ne veut cependant pas dire que le thérapeute fait semblant de croire au délire du patient. Le thérapeute doit représenter la réalité et il doit donc adopter une position intermédiaire entre la confrontation et l'adhésion, en montrant qu'il respecte bien l'opinion, la perception du patient, mais qu'il a une interprétation différente des événements. « Je suis persuadé que vous me dites la vérité, que vous m'exprimez vraiment votre façon de voir les choses. Mais pensez-vous qu'il peut exister d'autres points de vue ? »

• Puis *le thérapeute lui pose des questions* pour l'amener à réfléchir sur ses déductions délirantes et à en douter : « Pourquoi en êtes-vous venu à croire que tous ces gens se liguaient contre vous ? » ou bien il émet un commentaire susceptible de rétablir une vision moins persécutrice de la réalité : « Peut-être qu'en fait, dans la rue, les gens riaient d'une farce qu'on venait de leur raconter ? Ce n'est peut-être qu'une simple coïncidence ? Qu'en pensez-vous ? » Sans contredire les perceptions du patient, le thérapeute doit se situer comme un individu différent qui perçoit les événements sous un autre aspect et qui offre son opinion de façon respectueuse.

Idéalement, le patient en vient alors de lui-même à douter de ses perceptions et déductions délirantes et à les critiquer. Souvent, en élaborant ainsi devant un thérapeute qui ne le juge pas, mais qui lui reflète de façon neutre ses perceptions, le patient parvient, avec le temps, à remettre lui-même en question les conclusions qu'il en tire.

Resituer la maladie comme une partie de sa vie plutôt que comme l'entièreté du Soi change la perception de soi, diminue la culpabilité et la honte et rehausse l'estime de soi. Donner au patient les moyens pour mieux gérer sa maladie et ses conséquences personnelles et sociales augmente son sentiment de maîtrise ainsi que son espoir dans l'avenir. Enfin, apprendre à distinguer ce qui est du ressort de la maladie et redécouvrir au-delà de la maladie les éléments positifs de sa personnalité (son sens de l'humour, sa sensibilité, ses talents, ses qualités...) permet également de retrouver des sentiments positifs par rapport à soi-même, d'évoluer vers le rétablissement.

Force est de constater, cependant, que certains patients souffrant de psychose n'arrivent pas à percevoir qu'ils souffrent d'une maladie pour trois raisons :

– *manque d'information, ignorance* : il arrive encore que certains patients n'aient pas bénéficié d'une thérapie psycho-éducative appropriée, même au cours de quelques années d'évolution de leur maladie. On a pu, par exemple, leur remettre simplement des feuillets explicatifs, sans en discuter avec eux, ou bien compter sur d'autres membres de l'équipe pour leur fournir des informations. En fait, tous les cliniciens devraient offrir des éléments de psycho-éducation aux moments opportuns ;

– *déni* : en refusant de reconnaître leur maladie et les potentialités de réalisation de soi qu'elle a supprimées, certains patients utilisent ce mécanisme de défense pour continuer à protéger leur estime de soi. C'est particulièrement observable dans les délires grandioses ; c'est tellement plus satisfaisant de croire qu'on est Dieu ou millionnaire que de réaliser qu'on souffre d'une psychose. On sait que le manque d'*insight* est un symptôme très fréquent dans la psychose, notamment dans la schizophrénie ;

– *anosognosie* : c'est plus qu'un manque d'*insight*. C'est un trouble de perception de soi d'origine neurologique où le patient n'a pas la connaissance d'avoir une maladie, par exemple une paralysie d'une jambe – et pourtant il tombe quand il se lève pour marcher – ou d'être aveugle – et pourtant il se frappe en avançant. Le malade ne refuse pas de l'admettre ; il n'en a simplement pas conscience. C'est un dysfonctionnement cérébral qui empêche la mise à jour de la représentation de soi. On observe le même phénomène dans la psychose quand un patient, hospitalisé à répétition, refuse de prendre sa prescription en sortant de l'hôpital, offusqué qu'on lui dise de continuer son traitement, ayant la conviction qu'il est maintenant guéri, ou même qu'il n'est pas malade.

Amador[1] [4] a développé une approche non confrontante pour arriver à faire accepter son traitement au malade anosognosique :

– *écoute réflexive des peurs, frustrations, désirs* : le thérapeute redit dans ses mots ce qu'il a compris, sans commentaires, sans désapprobation ;

– *empathie* : le thérapeute prend en considération le point de vue et les sentiments du patient ;

– *accord* : le patient doit percevoir son thérapeute comme un allié et non comme un adversaire. On met l'accent sur ce qu'on a en commun afin de convenir des aspects qu'on pourra travailler ensemble, par exemple, le désagrément d'être hospitalisé à répétition ;

– *partenariat* : on définit les objectifs partagés pour fonder une collaboration.

Réticences à utiliser la thérapie psycho-éducative

Aborder avec les patients tous les détails de leur maladie est un phénomène relativement récent qui suscite encore des réticences chez bien des professionnels, surtout lorsqu'il s'agit de maladies mentales sévères.

Différentes raisons peuvent expliquer cette réticence :

– la confusion engendrée par une variété de modèles tentant d'expliquer les maladies mentales et l'absence de consensus sur leurs mérites respectifs. En fait, il est encore mieux que le thérapeute se fonde sur les données probantes pour exposer le modèle d'explication le mieux documenté pour chaque maladie ;

– la croyance que les patients psychiatriques ne sont pas capables de comprendre les concepts enseignés ou d'être responsables d'eux-mêmes ;

– la crainte d'effrayer ou de décourager les patients en leur donnant le nom et des détails de leur maladie ;

1. http://video.google.com/videoplay?docid=3157373037314023921# Conférence de Xavier Amador (2005).

– la crainte qu'ils pourraient utiliser ces informations pour passer à l'acte ou se dégager de toute responsabilité ;

– la crainte qu'en mettant trop l'accent sur la maladie on maintiendrait le patient dans son « rôle de malade ».

Approche psycho-éducative des familles

La thérapie psycho-éducative, quand elle s'adresse à la famille, consiste en un programme d'intervention structuré, développé pour la schizophrénie, le trouble bipolaire et d'autres pathologies. Les séances se pratiquent à domicile ou à la clinique avec la famille (incluant parfois le patient) par un ou deux thérapeutes expérimentés. Elles suivent une méthodologie en quatre étapes :

1) *évaluation* des difficultés, des besoins et des forces de la famille ;

2) *psycho-éducation*, c'est-à-dire discussion et information sur la nature de la maladie selon le modèle vulnérabilité/stress, les symptômes et les signes précurseurs de rechute, le traitement pharmacologique au long court, la gestion positive et efficace des stress et les services d'aide ;

3) *apprentissage d'habiletés de communication* pour aider les proches et le patient à acquérir des habiletés de communication :

– exprimer des sentiments positifs (être capable d'apprécier un comportement adaptatif et le reconnaître en donnant une rétroaction positive),

– adopter une écoute active,

– faire des demandes positives de changement plutôt que des reproches,

– exprimer de façon constructive des sentiments négatifs.

Décrire ces habiletés de communication, donner les raisons et les avantages de leur utilisation, utiliser le jeu de rôle et les tâches à effectuer en dehors des séances pour les mettre en pratique, toutes ces stratégies comportementales favorisent leur apprentissage. Ces habiletés de communication permettent d'améliorer le climat émotionnel, la qualité des relations interpersonnelles, la cohésion et la solidarité au sein de la famille. Elles rendent possible l'utilisation de la démarche de résolution de problème ;

4) *apprentissage de techniques de résolution de problème* pour développer une approche constructive des problèmes, augmenter les capacités du patient et de la famille à gérer la vie quotidienne et les événements stressants qui font partie de la vie courante. La démarche de *résolution de problèmes* consiste en une séquence méthodique d'opérations selon les sept étapes suivantes :

1) définir le problème : l'objectif visé et les obstacles pour l'atteindre ;

2) envisager une liste de solutions possibles, de comportements potentiellement efficaces ;

3) évaluer le mérite relatif (avantages et inconvénients) de chaque solution quant aux conséquences qu'elles vont produire ;

4) choisir la meilleure solution ou combinaison de solutions dans la situation donnée ;

5) déterminer les moyens nécessaires pour réaliser la solution choisie ;

6) décider comment et quand réaliser cette action ;

7) évaluer les résultats.

La thérapie psycho-éducative propose d'engager la famille le plus tôt possible dans le processus thérapeutique sur une base non accusatrice et non culpabilisante. Elle prévoit de plus des interventions de crise au moment de stress important et quand apparaissent des signes précoces de rechute. Un premier souci pour le thérapeute est d'aider la famille à retrouver confiance dans ses propres capacités qui ont été mises à rude épreuve par la maladie et ses conséquences. Cette confiance peut réapparaître lorsque la famille commence à enregistrer quelques succès en adoptant la démarche de résolution de problèmes. Ensuite, par un travail méthodique sur des situations problèmes amenées par la famille, le thérapeute l'aide à expérimenter cette démarche de résolution de problèmes de façon de plus en plus autonome.

Réticences à rencontrer les familles

Bien des thérapeutes se sont réfugiés derrière la confidentialité pour éviter de rencontrer les proches : « Je ne peux pas vous parler, car mon patient (votre fils, votre mari) ne m'y autorise pas ». Pourtant, on n'imaginerait pas tenir la famille à l'écart quand un de ses membres souffre d'asthme ou d'épilepsie. Est-ce que cette réticence provient de l'inconfort et de l'appréhension de certains cliniciens à rencontrer les proches, les familles ? Est-ce que les maladies psychiatriques sont tellement entachées de tabou et de stigmatisation qu'on espérerait, par pensée magique, en atténuer l'impact en refusant d'en parler avec les personnes concernées ? Les familles sont au contraire très reconnaissantes d'être informées avec délicatesse en ce

qui concerne le diagnostic et les possibilités thérapeutiques. En refusant de rencontrer les proches, on met alors de côté un autre principe tout aussi important : obtenir la meilleure information collatérale possible pour préciser le diagnostic et offrir des soins optimaux. Et qui est mieux placé que les parents pour offrir cette information ? Pourtant, on échange volontiers avec les autres cliniciens de l'équipe, souvent sur des sujets délicats concernant les patients.

Comment concilier ces deux principes importants : l'obligation de la confidentialité et l'obtention d'une information complète ? Voici quelques solutions :

• *Prendre quelques entrevues avec un patient pour lui expliquer sa maladie et les traitements qui lui sont offerts*. Puis on invite la famille pour que le patient leur transmette lui-même ces connaissances qu'il vient d'apprendre. Quand c'est le patient lui-même qui informe, le médecin ne transgresse donc pas la confidentialité. Le médecin peut alors constater ce que son patient a retenu des informations discutées antérieurement ; et il complète en offrant un supplément de renseignements scientifiques, sans révéler les confidences que le patient lui a faites. Il est de toute façon plus pertinent de savoir que le patient souffre d'une maladie mentale, plutôt que de l'accuser de paresse ou de mauvaise volonté.

• *Inviter la famille à venir exposer ses observations*. Le thérapeute définit d'emblée aux parents et au patient des rôles d'observateur pour décrire objectivement les symptômes de la maladie. On n'est pas là pour parler du patient mais pour parler avec le patient et ses parents des manifestations et des traitements de la maladie. On reprend la même démarche d'identification des symptômes (*voir* plus haut) et on invite le patient à fournir des explications aux comportements particuliers que les proches ont observés. Dans cette situation, il est très important que le clinicien ait un bon contrôle sur le processus de l'entrevue pour éviter que les observations des parents ne deviennent des accusations, et que le patient ne soit placé sur la défensive. Il faut plutôt que le patient et ses parents contribuent à définir le problème (la maladie) et cherchent ensemble des solutions acceptables pour tous dans un contexte de collaboration. Par exemple :

– Parents : « Nous avons amené notre fils à l'hôpital parce qu'il débranchait tous les appareils électriques dans la maison. »

– Clinicien : « Joseph, pouvez-vous expliquer à vos parents pourquoi vous faisiez ces actions qui les ont inquiétés ? »

– Patient : « C'était un délire, j'avais peur que les appareils me transmettent des ondes et contrôlent mes pensées. »

– Clinicien : « Joseph, je vous l'ai déjà expliqué ; et je vais maintenant expliquer à vos parents comment se forme un délire à cause d'un surplus de dopamine dans les synapses. »

Il s'agit là évidemment d'un abrégé ; dans la réalité, il faut prendre beaucoup plus de temps pour agencer ce dialogue.

La *délicatesse*, la *prudence*, les *nuances* sont de mise quand on discute de diagnostic. Il serait inapproprié de lancer un diagnostic de schizophrénie lors d'une première visite à l'urgence. Même si les critères diagnostiques étaient remplis, il faut encore préparer un moment propice pour fournir cette information dans le cadre d'une relation de confiance. C'est souvent sur plusieurs semaines, ou même mois, que les explications seront fournies au patient et à sa famille, dépendant de leur réceptivité. Et il faut toujours associer le diagnostic à des propositions de traitement pour entretenir l'espoir (*voir* plus haut). La même circonspection doit entourer le pronostic qui doit garder plusieurs portes ouvertes vers une variété d'évolutions.

Lors de ces discussions, il faut quand même s'attendre à une série de réactions émotives de la part du patient et de son entourage qui s'apparentent aux réactions de deuil : déni, colère, révolte, culpabilité, dépression [12]. Et il appartient au thérapeute d'apaiser cette effervescence affective pour que tous les membres de la famille sortent avec un sentiment de satisfaction.

La thérapie psycho-éducative étant un dérivé de la pédagogie, il y a lieu de vérifier ce que le patient et sa famille ont compris suite aux informations fournies. Il sera alors possible de corriger des malentendus et de répondre aux questions.

Approche de groupe

Dans l'approche psycho-éducative, la situation de groupe offre des avantages sur l'individuel :

– le groupe représente un lieu d'échange qui facilite l'intégration des informations par la discussion et par le partage des expériences individuelles ;

– le groupe, s'il est bien structuré et géré par un animateur compétent, peut représenter un cadre rassurant dans lequel les patients et les parents pourront

partager leur vécu émotionnel et surmonter leur désarroi ;

– le groupe représente également la situation idéale pour l'apprentissage des habiletés sociales.

Les programmes psycho-éducatifs standardisés sont ici d'une grande utilité, car ils proposent un contenu et une progression dans les informations. Ils apportent également au thérapeute des conseils pratiques sur les techniques pédagogiques et comportementales. Concernant les informations à donner, le thérapeute devra exposer les thèmes prévus au programme de la séance, tout en permettant la discussion sur des sujets soulevés spontanément par les participants. Trop de rigueur par rapport au programme frustre les participants ; pas assez risque de faire en sorte que des informations importantes ne soient jamais abordées. La thérapie psycho-éducative qui doit être offerte par des cliniciens expérimentés est donc bien différente des groupes d'entraide – quoique complémentaires – servant à accompagner les patients ou les proches dans les difficultés de la vie quotidienne en partageant l'expérience avec des pairs.

Certains principes didactiques s'avèrent d'une grande utilité lors d'ateliers en groupe, mais également en entrevue individuelle :

– présenter l'information sous forme visuelle (tableau, schéma, graphique…) et pas seulement de façon verbale et écrite ;

– répéter régulièrement les mêmes informations : les aspects essentiels, comme l'importance de la médication antipsychotique dans la prévention des rechutes, devraient être expliqués à plusieurs reprises pour être bien compris ;

– doser l'information : il est plus efficace de concentrer les éléments d'information les plus importants, de les présenter d'une manière claire et compréhensible et de les répéter plusieurs fois plutôt que d'essayer de faire assimiler une trop grande quantité d'information en une fois ;

– utiliser le jeu de rôle pour aider les participants à faire face à des situations difficiles ;

– prodiguer des encouragements et des renforcements positifs pour favoriser l'expression et l'estime de soi ;

– souligner les comportements adéquats à titre d'exemples à suivre lorsqu'un participant relate ce qu'il a fait, par exemple pour gérer de façon efficace une situation de crise ;

– éviter de critiquer, notamment les participants « difficiles » ; choisir plutôt d'ignorer leurs attitudes inadéquates et diriger les échanges vers une approche plus constructive du problème ;

– limiter le temps de parole avec tact pour permettre à chacun de s'exprimer ;

– utiliser la technique de présenter calmement et objectivement le pour et le contre de chaque idée lorsque, sur des sujets fortement empreints de préjugés, des participants ont des avis diamétralement opposés à celui de l'animateur ;

– reconnaître les aspects négatifs du traitement et discuter ouvertement des avantages et inconvénients ;

– rester ouvert aux critiques sur certains aspects ou sur la psychiatrie en général, même si elles sont exprimées de façon acerbe et virulente ; écouter avec calme, demander éventuellement l'opinion des autres participants, attendre que l'aspect émotionnel de la discussion se soit dissipé et seulement alors émettre avec prudence et objectivité une opinion éventuellement contradictoire.

Programmes standardisés

Divers groupes de cliniciens ont mis au point des programmes standardisés avec un contenu et une progression dans la présentation d'informations. De nombreux modèles de programmes disposant d'un matériel psycho-éducatif (manuels d'instruction, brochures pour les participants, supports pédagogiques sous forme de vidéos ou de diapositives) s'avèrent d'une grande utilité. Ils proposent un ensemble d'informations structurées et fiables et offrent au thérapeute la possibilité d'apprendre les techniques facilement et de les utiliser de façon correcte. Nous allons en mentionner seulement quelques-uns pour la schizophrénie. Mais les lecteurs intéressés peuvent en trouver plusieurs autres sur Internet pour les diverses maladies mentales et physiques.

Pro-famille de Cormier

Pro-famille de Cormier [10] est un programme éducatif destiné aux familles, qui vise davantage la prise en compte des besoins des autres membres de la famille pour qu'ils puissent « assurer leur propre réalisation personnelle malgré la présence du patient schizophrène et les responsabilités de soins et de soutien qui y sont inhérentes ». Le programme consiste en 14 séances regroupant une quinzaine de parents à un rythme

hebdomadaire, d'une durée de 4 heures chacune. En plus de donner des notions de base à propos de la schizophrénie, on y aborde les habiletés à établir des limites, à accroître l'estime de soi, à développer des attentes réalistes, à maintenir un réseau de soutien social. Conçu au Québec, ce module est maintenant surtout utilisé, amélioré et validé en Europe [16]. L'évaluation des effets du programme sur les participants montre une amélioration statistiquement significative des connaissances, de l'humeur, et des savoir-faire à la fin du programme, améliorations qui perdurent lors de la réévaluation 1 an plus tard.

Modules psycho-éducatif de Liberman

Les modules psycho-éducatifs de Liberman sont des programmes structurés et interactifs destinés à enseigner à des patients psychiatriques les connaissances et les habiletés sociales nécessaires dans des domaines précis de fonctionnement. Liberman a préparé sept modules consacrés à la psycho-éducation des patients, dont trois ont été édités en français[1] :
– *Éducation au traitement neuroleptique* (1986) ;
– *Éducation au contrôle des symptômes* (1988) ;
– *Compétences élémentaires à la conversation* (1992). Ce module est particulièrement apprécié des patients car il développe leurs habiletés relationnelles. Il contient cinq domaines de compétence : attitudes de communication verbale et non verbale, commencer une conversation, entretenir une conversation amicale, terminer une conversation de manière agréable, coordonner toutes les compétences.

Favrod

Jérôme Favrod a préparé divers outils faciles et intéressants à utiliser en vue de développer les habiletés sociales[1] :

• jeux *Compétence* (1992) et *Perspectives* (1993) sont des jeux en boîte qui permettent à un petit groupe de patients, animés par un thérapeute, de pratiquer des habiletés sociales et de résolution de problèmes ;

• *Évaluation et entraînement à la résolution de problèmes interpersonnels* (1993) est une vidéo-cassette qui présente de courtes situations interpersonnelles problématiques où le patient peut dire et jouer la solution qu'il propose. Il s'agit de la démarche structurée de résolution de problèmes en sept étapes ;

• *Michael's Game* (2008) est un programme qui vise à entraîner au raisonnement par hypothèses. Il se présente sous la forme d'un jeu de cartes dans lequel les participants doivent aider Michael à trouver des alternatives à ses hypothèses erronées. Les principes du jeu sont basés sur la thérapie cognitive des symptômes psychotiques.

*Programme intégratif de thérapie psychologique (*integrated psychological therapy – *IPT)*

Élaboré par Brenner et son équipe en Suisse en 1976, son usage s'est par la suite répandu en Europe, en Californie et au Québec [9]. Ce programme axe le travail thérapeutique sur le processus de pensée et vise surtout à restaurer les aptitudes à traiter l'information sur les plans attentionnel, perceptif et cognitif. Un groupe de six à neuf patients participent, pendant environ neuf mois, à un programme d'entraînement hautement structuré, selon un ordre hiérarchique, de six modules ayant chacun leur objectif propre.

Schiz'ose dire et Schiz'ose faire[2]

Des cliniciens ont préparé (2010) une série de cahiers pour animer des groupes psycho-éducatifs pour les patients et leur famille :
– J'anime un groupe psycho-éducatif ;
– Accompagner les familles de patients souffrant de schizophrénie ;
– C'est étrange autour de moi ;
– Je prends un neuroleptique ;
– Mon fils/ma fille est en crise ;
– Je me soigne près de chez moi ;
– La schizophrénie ; ça se soigne ;
– Ce que je sais sur ma maladie ;
– Je vais mieux.

INDICATIONS

Il y a d'abord lieu de faire la distinction avec ce qui est simplement de l'éducation donnée au patient et/ou à sa famille, ne serait-ce que par des feuillets explicatifs ou des

1. On peut se procurer ces modules ainsi que d'autres outils de réadaptation à : Espace Socrate-Promarex, CHU Charleroi
http://www.espace-socrate.com/SocProAccueil/PageAccueil.aspx

2. http://www.schizosedire.com/index.html

références sur Internet (ce qu'on appelle la psycho-éducation passive). Cette méthode simple et accessible donne des résultats faibles mais quand même significatifs [13], tout en rejoignant aisément un grand nombre de patients, ce qui est bien utile comme intervention de 1er niveau.

La thérapie psycho-éducative, par ailleurs, consiste en un processus qui inclut éducation, accompagnement et soutien émotionnel, exercices à domicile et apprentissage d'habiletés de gestion de la maladie et de ses conséquences personnelles et sociales.

La thérapie psycho-éducative du patient s'inscrit dans le contexte d'une relation clinicien/patient personnalisée. Cette relation est axée non seulement sur la communication des connaissances, mais également et surtout sur la compréhension des mécanismes qui permettent au patient d'intégrer ces connaissances, le tout dans un climat de respect reflétant l'aspect volontaire de la démarche du patient.

Résultats selon les données probantes

L'*Américain Psychiatric Association* [5] considère que la thérapie psycho-éducative fait partie des interventions indispensables pour favoriser l'autonomisation (*empowerment*) des patients et de leur famille en leur permettant de comprendre l'importance des trois aspects essentiels du traitement optimal :

– bio : médication pour compenser le déficit de filtrage neuronal de dopamine dans le système limbique ;

– psycho : pour accroître le répertoire de stratégies d'adaptation (*coping*) ;

– social : pour réduire les stress et aménager des systèmes de soutien environnementaux.

Approche psycho-éducative des patients

Dans le domaine de l'approche psycho-éducative des patients, les programmes mis au point par Liberman sous forme modulaire ont fait l'objet des plus nombreuses études tant pour la version anglaise que pour la version francophone. Lalonde et De Plaen [19] montrent que ces modules sont acceptés et restent efficaces dans un environnement culturel francophone.

Approche psycho-éducative des familles

La famille et les proches des personnes atteintes de troubles mentaux sévères ont longtemps été tenus à l'écart des traitements. La famille est maintenant considérée comme un des alliés les plus importants dans la prise en charge du patient. Elle est perçue comme une source précieuse d'informations pour l'équipe traitante en ce qui a trait à l'évolution des symptômes, à la réponse à la médication et à l'observance médicamenteuse [11].

Lehman et al. [21], dans le *Patient outcome research team* (PORT), recommandent d'offrir aux patients atteints de schizophrénie et à leur famille les interventions validées suivantes :

– une médication antipsychotique bien ajustée ;

– la psycho-éducation quant à la maladie ;

– l'entraînement aux habiletés sociales ;

– l'acquisition d'aptitudes à la résolution de problèmes ;

Tableau 28-I. – Efficacité de la thérapie psycho-éducative dans la schizophrénie sept ans après le congé d'hôpital. (D'après Bauml et al.[8].)

	Thérapie psycho-éducative en groupe : parents et patients (N = 24)	*Groupe contrôle ; traitement usuel (N = 24)*
Nombre d'hospitalisations avant la psycho-éducation	4,4	3,2
Réhospitalisation 1 an après le congé d'hôpital	13 % (durée = 10 jours)	33 % (durée = 31 jours)
Réhospitalisation 2 ans après le congé d'hôpital	33 % (durée = 21 jours)	54 % (durée = 67 jours)
Réhospitalisation après 7 ans	54 % (durée = 75 jours)	88 % (durée = 225 jours)
Nombre cumulatif de jours d'hospitalisation en 7 ans	1 789 jours	5 405 jours
Équivalent chlorpromazine utilisé	354 mg	267 mg

– le soutien en emploi ;
– le soutien intensif dans la communauté.

Pour être efficace, l'approche psycho-éducative doit concerner l'ensemble des membres de la cellule familiale, patient inclus, et doit être incorporée aux soins psychiatriques de base et à un projet de traitement global du patient.

Une des rares études à long terme d'un programme relativement court montre que des résultats favorables persistent même après sept ans (Tableau 28-I). Dans cette étude, la thérapie psycho-éducative en groupe consistait pour les patients : 4 sessions hebdomadaires de 60 minutes et 4 sessions mensuelles ; pour les parents : 8 sessions bimensuelles de 90 à 120 minutes.

Conclusion

Beaucoup de progrès dans la compréhension des maladies mentales et dans leurs traitements ont été faits depuis l'hypothèse de la « mère schizophrénogène ». Autrefois les psychiatres fournissaient peu d'explications à leurs patients et étaient peu disponibles aux familles perçues comme coupables. C'est de cette ignorance que sont nés bien des malentendus et même les mouvements antipsychiatriques. Maintenant, plusieurs cliniciens offrent de l'information aux patients et aux familles et acceptent de répondre aux invitations des groupes d'entraide. En améliorant leurs connaissances, on favorise un mouvement de collaboration, pas toujours facile, mais qui s'amplifie avec le temps. Si la question du pourquoi le faire ne se pose plus, celle du comment le faire garde toute son actualité.

Références

1. Abaoub A, Vidon G. Le point sur les « Expressed Emotions ». Encephale, 2000, *26* : 81-86.
2. Abdel-Baki A, Lesage A, Nicole L et al. Schizophrenia, an illness with bad outcome : myth or reality ? Can J Psychiatry, 2011, *56* : 92-101.
3. Ajzen I, Fishbein M. The influence of attitudes on behavior, chapitre V. *In* : Albarracin D, Johnson BT, Zanna MP. The handbook of attitudes. Mahwah NJ, Erlbaum, 2005 : 173-221.
4. Amador X. Comment faire accepter son traitement au malade. Paris, Retz, 2007.
5. American Psychiatric Association. Guidelines for Treatment of Schizophrenia. Washington DC, American Psychiatric Association, 2004.
6. Antonovsky A. The salutogenic model as a theory to guide health promotion. Health Promotion International, 1996, *11* : 11-18.
7. Bandura A. Self-efficacy : the exercise of control. New York, Freeman, 1997.
8. Bauml J, Pitschel-Walz G, Volz A et al. Psychoeducation in Schizophrenia : 7-Year follow-up concerning rehospitalization and days in hospital in the munich psychosis information project study. J Clin Psychiatry, 2007, *68* : 854-861.
9. Briand C, Bélanger R, Hamel V et al. Implantation multisite du programme Integrated Psychological Treatment (IPT) pour les personnes souffrant de schizophrénie. Élaboration d'une version renouvelée. Sante Ment Que, 2005, *30* : 73-96.
10. Cormier H et al. Profamille. Unité de psychiatrie sociale et préventive du CHUL, Sainte-Foy, Québec, 1991.
11. Collette S, Lalonde P, Jalbert C. Approches familiales, chapitre 9. *In* : Lecomte T, Leclerc C. Manuel de réadaptation psychiatrique. Sainte-Foy, Presses de l'Université du Québec, 2004 : 231-252.
12. Davis DJ, Schultz CL. Grief, parenting, and schizophrenia. Soc Sci Med, 1998, *46* : 369-379.
13. Donker T, Griffiths K, Cuijpers P et al. Psychoeducation for depression, anxiety and psychological distress : a meta-analysis. BMC Med, 2009, *7* : 79.
14. Eisner LR, Johnson SL. An acceptance-based psychoeducation intervention to reduce expressed emotion in relatives of bipolar patients. Behav Ther, 2008, *39* : 375-385.
15. Garcia K, Mann T. From « I wish » to « I will » : social-cognitive predictors of behavioral intentions. J Health Psychology, 2003, *8* : 347-360.
16. Hodé Y, Krychowski R et al. Bilan Profamille. Session n°19, Rapport pour l'ARS, Alsace, 2010.
17. Kleinmann A. Patients and healers in the context of culture. Berkeley, University of California Press, 1980.
18. Lalonde P. Le rôle du psychiatre dans la réadaptation de la schizophrénie. Synapse, 1994, *104* : 67-75.
19. Lalonde P, De Plaen S. Evaluation of skills training at Montreal's clinic for young adults. *In* : Liberman P. International perspectives on skills training for the mentally disabled. Int Rev Psychiatry, 1998, *10* : 20-25.
20. Lalonde P, Deleu G. Thérapie psychoéducative. *In* : Lalonde P, Pinard G. Psychiatrie clinique, approche bio-psychosociale. Montréal, Chenelière, 2013, chapitre 56.
21. Lehman AF, Kreyenbuhl J, Buchanan RW et al. The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) : updated treatment recommendations. Schizophr Bull, 2004, *30* : 193-217.

Lecture complémentaire

EPPIC (Early Psychosis Prevention and Intervention Centre). *Psychoeducation for early psychosis*, Psychiatric Services Branch, Department of Human Services, Victoria, Australia, 1997.

29

Rôle des aidants usager-familles et de leurs associations dans le suivi au long cours de personnes souffrant de schizophrénie

B. Escaig

Des personnes souffrant de schizophrénie dans la cité

La seconde moitié du XXe siècle a vu les asiles d'autrefois ouvrir leurs portes, se vider, disparaître, dans tous les pays où ils existaient. En France, depuis 1980, les services hospitaliers psychiatriques ont perdu plus de la moitié de leurs lits [9]. Neuf personnes sur dix souffrant de schizophrénie sont désormais nos voisins dans nos rues. Rien n'a été prévu pour elles, ou presque. Le logement, premier des besoins de tout citoyen, manque pour la plupart, faute de formules adaptées, accessibles, disponibles [8]. Beaucoup vivent encore, malheureusement, dans leur famille – dans un cas sur deux [2], ou trois [3] – quand elles en ont une, voire dans la rue, dans les prisons ; quelques-unes arrivent à occuper un logement indépendant, plus rarement en semi-collectivité : quelques places en appartements associatifs ou résidences accompagnées. Le plan Psychiatrie et Santé mentale, 2005-2008, a confirmé, mais sans résoudre. Ces personnes qui vivent ces maladies au long cours dans la cité ne sont plus vraiment des patients, ce sont des personnes vivant cachées, aux prises avec leur monde à elles, mal supportées par les voisins. Leur suivi ? Pour partie, de temps en temps le CMP, à condition d'être consentantes ; parfois l'hôpital de jour ou le CATTP, un an ou deux au plus ; dans la durée, la famille, si elle existe, est en première ligne. Lorsqu'elle n'est plus là, c'est souvent la rue… En 2009, l'enquête Samenta [10] dénombrait presque vingt fois plus de troubles psychotiques hors bipolaires (13,2 %) chez les SDF d'Île-de-France qu'en population générale, et *encore plus* (16,9 %) parmi les jeunes de 18-25 ans.

Pourtant, la loi du 11 février 2005 reconnaissant le handicap psychique a changé profondément la situation. Elle a permis de passer d'une notion de maladie, essentiellement binaire : le malade et son thérapeute, à celle de handicap, une prise en charge *multiple* par l'ensemble de la société : le maire, le conseiller général, les services sociaux... en sont désormais acteurs. La notion d'aidants de proximité, au-delà de l'entourage familial et des soignants, s'est singulièrement élargie : aux personnels des services d'accompagnement à la vie sociale (SAVS) – trop rares hélas, aux assistantes sociales des services communaux (CCAS), aux agents de la mairie, de la maison départementale des personnes handicapées, de la police… De patient, la personne est devenue un citoyen en situation de handicap psychique.

Ce citoyen est fragile, mais surtout il est dans *la non-demande* : quand il en a le plus besoin, il est le plus souvent dans l'impossibilité de demander ou d'accepter l'aide nécessaire, même dans des situations qui peuvent être vitales. D'où la dimension, inévitable mais délicate, d'avoir parfois à décider pour autrui. Pour qu'il puisse vivre et compenser son handicap, il faut lui assurer la

disponibilité de soins médicaux en continu, y compris à domicile : « aller vers » plutôt que « faire venir » ; un minimum de revenus ; un logement indépendant mais avec accompagnement *social* ; une protection juridique si nécessaire (dans plus d'un cas sur trois) ; et une activité si possible, ajustée à la particularité de la personne et à là où elle en est de son parcours de vie. Suivi par conséquent complexe, et pluridisciplinaire, où tout doit être lié. Qu'un facteur vienne à manquer et tout est compromis, la personne est si fragile ! Pour prendre un exemple : il faut que l'auxiliaire de vie, si auxiliaire de vie il y a, repérant un besoin *non exprimé* de la personne, sache à qui transmettre le message pour que le besoin soit satisfait ; il faut donc autour de la personne des acteurs qui se connaissent, se rencontrent, agissent de concert. Nous disons que ces liens font de la personne malade une personne « entourée » avec sa famille, les soignants et les accompagnants sociaux formant ensemble son « entourage » au sens large. Tout problème la concernant concernera également son entourage et l'entourage influera considérablement sur son devenir. La cohérence est indispensable. Il nous semble, à l'Unafam, que la notion de *handicap psychique* est par essence le facteur de liaison nécessaire, *le cadre* indiquant la place de chacun pour une meilleure qualité de vie de la personne : celui qui s'occupe du logement, des ressources, le médecin, le psychologue, le travailleur social, l'entourage…

Quel est le rôle de l'entourage familial parmi tous ces acteurs ? Et d'abord, de quelles personnes s'agit-il ? Les parents, la fratrie, le conjoint, les enfants de parents malades, tant de places et de rôles si différents ! Le suivi n'est pas vraiment l'affaire de la fratrie, du moins tant que les parents sont là ; un frère résume bien ce ressenti : « je sais que mes parents sont en première ligne, moi je suis en réserve… ». Pour eux, frères et sœurs, la question est la bonne distance à prendre avec le malade, car la culpabilité domine, ayant à la fois besoin de distance et s'en sentant coupable. Ce n'est pas non plus le problème de l'enfant, dont la question principale est « de quoi va être fait mon avenir s'il ne guérit pas ? ». Enfin, la question du conjoint serait encore à part, mais la situation se présente peu dans le cas des schizophrénies.

Dans la suite, les aidants familiaux sont les parents, dont le rôle dans le suivi de la personne souffrant de schizophrénie est exemplaire de celui que devront éventuellement assumer à leur tour d'autres membres de la famille.

Le rôle des aidants familiaux dans le suivi au long cours de la personne souffrant de schizophrénie

Dans la grande majorité des cas, la famille, particulièrement les parents, se retrouvent en première ligne dans l'accompagnement de leur proche à la sortie de l'hôpital. Et quand cette famille n'existe plus ou qu'épuisée, elle « craque », les personnes malades finissent vite par rejoindre le sort des pauvres et des exclus, parfois la prison, souvent l'abandon. Pour autant, les aidants familiaux ont-ils réellement une place parmi les soignants et les autres aidants de proximité, sont-ils acceptés, reconnus de tous comme de véritables *partenaires*, écoutés ou au contraire écartés ? La question se pose en pratique malheureusement souvent, au grand dommage de la personne malade autour de laquelle manquent alors cohérence et concertation, pourtant essentielles à un accompagnement efficace. La première condition d'un suivi au long cours *global* et de qualité est d'intégrer les aidants familiaux dans un partenariat véritable avec les soignants et tous les aidants de proximité impliqués. À ce titre, la récente implantation dans quelques villes de conseils intercommunaux, voire intersectoriels de santé mentale, coprésidés par la mairie et où les familles sont présentes, pourrait être une expérience intéressante et fournir un cadre utile à ces concertations nécessaires, si vraiment tous ont leur mot à dire.

Acteur de première ligne par nécessité, souvent lien par défaut entre professionnels qui s'ignorent, l'aidant familial a un rôle spécifique à jouer mais ne devrait pas assumer seul la quasi-totalité de la charge d'accompagnement. Ceci nous amène à distinguer son rôle spécifique de son rôle réel, la plupart du temps un rôle multifonction par défaut.

Le rôle spécifique des aidants familiaux dans la progression vers une certaine autonomie : considération et appui pérenne

La famille a la connaissance de son proche malade. Constamment à son écoute, elle connaît mieux que personne sa normalité : sa personnalité, sa partie saine,

son histoire, et le quotidien de ses souffrances – traques, paniques, approche d'une crise prochaine. Les aidants familiaux sont ainsi en situation de pouvoir apporter leur contribution spécifique à une certaine réadaptation ou, pour mieux dire l'expérience des familles de l'Unafam, à aider leur proche à accéder à un *palier d'amélioration* d'un certain « pouvoir être soi », dans un progressif apprivoisement du « vivre avec » des troubles psychiques, toujours latents. Avec un double rôle : le soutien pérenne et la source de considération.

Il faut d'abord rappeler que ce processus d'amélioration n'est pas linéaire : il y a des reculs, des paliers, et pour certaines personnes, à certains moments de leur vie, des limites. Mais l'expérience des permanences que nous avons montre qu'avant de parler d'amélioration ou d'insertion éventuelle, il y a déjà *pour tous* une étape à franchir, difficile à négocier mais obligatoire, un *cap* incontournable loin d'être atteint au sortir de l'hôpital : pouvoir *habiter un logement* indépendant de celui des parents. Être capable de disposer d'un lieu d'intimité personnelle, espace protégé, essentiellement à soi, d'un domicile. Plaisir de vivre dans un environnement d'objets usuels : objets d'utilité, de confort, de souvenir. Un territoire, qui délimite un dedans à soi et un dehors qu'on partage avec les autres. Une porte, qui permet l'accueil de l'autre, qui institue un soi par rapport à l'autre. Un espace qui fonde une certaine *autonomie*. Plus encore que pour tout un chacun, un élément capital pour rassembler les morceaux d'une personnalité éparse.

Cette autonomie ne signifie ni les affres de l'abandon et de la solitude, crainte de certains professionnels, car cela n'empêche pas des visites régulières à la famille comme tout enfant le ferait ; ni d'être pour autant balancé de risque en risque à tous les vents du ciel, crainte de nombre de familles. Il faut bien anticiper l'inévitable « après nous ». Le minimum d'habiletés sociales pour faire à peu près ses courses, se nourrir quelques jours, entretenir un appartement, bref, habiter un logement est la première des compétences à acquérir. Apprendre et s'astreindre aux gestes ménagers, domestiques, assumer le quotidien est bien souvent initié au sein de la famille. Ce n'en est pour autant ni suffisant ni facile : il y faut la mobilisation de tous, famille, psychiatre, soignants, travailleurs sociaux, et dès les premiers moments, car cela peut prendre des années et ne réussit que si la personne est encore assez jeune. C'est le plus urgent à entreprendre, c'est bien souvent le plus négligé !

La considération, carburant de la progression vers l'autonomie

Dans la difficile marche de la personne vers son autonomie, la chose la plus nécessaire, le « carburant » de cette progression, c'est la *considération*. La considération est peut-être ce dont tous, nous avons le plus besoin. Les personnes, les communautés, les peuples même, dans leurs luttes pour l'indépendance. Et c'est ce dont manquent le plus celles et ceux qui souffrent de psychose. On ne leur reconnaît aucune place, aucune valeur. Leurs opinions, leurs jugements, leurs convictions sont dépréciés avant même qu'ils les expriment. Or, les parents sont probablement la première source de considération. Se reconnaître de leur lignée, partager les mêmes racines, être les héritiers d'une même tradition familiale rassure, encourage, mobilise. Cela donne du prix à l'appréciation qu'ils portent, à leur soutien, à leurs égards.

La source du soutien parental

D'autant que l'appui des parents est soutenu par l'amour pour leur enfant, ici la *philia* d'Aristote, le « Je suis content parce que tu existes » de Spinoza, est un sentiment très fort. *Philia*, l'un des trois pôles que cite Comte-Sponville [4] autour desquels les anciens Grecs analysaient l'amour. *Philia*, où amour est joie, passion pour quelque chose qui ne manque pas – comme l'appétit est envie de ce qui existe, quand Éros est la figure de la faim, envie de ce qui manque. Spinoza dit : « L'amour est une joie qu'accompagne l'idée d'une cause extérieure » – quelque chose comme « l'amitié maritale » des vieux couples que décrit Montaigne. Il est étonnant de constater chez les parents que ce contentement qui se nourrit de l'existence même de l'enfant subsiste encore, même si cette existence est cause de tant de souffrance pour lui. Et lorsque cette existence cesse, malheureusement trop souvent par suicide, malgré les servitudes endurées, malgré les maux passés, leur chagrin est durable au long des années. C'est dans cet amour, dans ce contentement, que puise le nécessaire respect de la différence, l'aide toujours disponible, la source persistante de considération.

La considération porte également à un sens certain du *retrait*, les deux étant intimement liés. Qui ne sait se retirer ne saurait montrer de considération à autrui. Un poète irlandais a dit en substance : « Écarte-toi un peu, j'ai besoin de me développer ». C'est du sentiment de *philia*, où la joie vient de l'existence même de la personne aimée, que vient le souci des parents de se

retirer pour laisser leur enfant libre *d'exister*. Ainsi, la capacité des parents à aider puis à se retirer vient de la nature même de l'amour parental, *philia.*

Protéger également

Les parents savent bien que le problème de toute éducation est la dualité autonomie – protection. Il faut laisser l'enfant faire l'essai de son autonomie toute neuve, et assurer sa nécessaire protection. Contradiction au cœur de tout processus d'amélioration du pouvoir être soi : il faut que la personne puisse s'approcher de ses limites au risque d'échouer, persévérer jusqu'à l'échec, puisque l'expérience est comme la bougie, disait Voltaire, elle n'éclaire que soi-même. L'aider dans son effort souvent douloureux pour accéder à ses désirs redoutés, tenter le risque et conforter la partie saine toujours présente en elle. Très rarement pour de grandes décisions, le plus souvent pour de petits détails quotidiens. La clé de ce délicat réglage : le respect de la différence, la considération. Avec ce qui est inévitable dans le risque, l'inconnu. Mais tout risque n'est pas bon à courir. Surtout quand la personne souffre de psychose.

L'appui pérenne des aidants familiaux dans la longue route vers l'autonomie

La réadaptation est un processus essentiellement non linéaire, semé de nombreux blocages, de paliers, parfois même de régressions avant de repartir. Il faut se préparer à affronter des épisodes de découragement, de dépression même. Pour la personne, savoir qu'existe quelque part le soutien attentif, respectueux, disponible des proches, l'accueil chaleureux toujours prêt de sa famille, est alors un appui inestimable.

Ce soutien moral, les parents sont les seuls à pouvoir l'offrir sur le très long terme, tout le long de sa vie, au moins tant qu'ils sont là. Malgré la permanence des soins offerte par le secteur psychiatrique, les praticiens, les éducateurs passent, plus ou moins bons, les parents restent.

Mais le soutien est également matériel et bien souvent financier. Les démarches pour faire valoir les droits, obtenir les couvertures sociales, découvrir des opportunités d'activité, rechercher les structures, l'appartement… Quel parent ne les a pas faites pour ses proches ? Évidemment à plus forte raison ici, avec la non-demande qui oblige à toujours anticiper, à toujours devoir faire accepter sans forcer, à toujours aller au devant et à deviner finalement le choix non exprimé mais attendu. Qui mieux que les parents peut se livrer à cet exercice de perpétuel équilibriste ?

Le rôle « par défaut » des aidants familiaux

Prendre soin c'est en ancien français, prendre *souci*. Ce souci, c'est la famille principalement qui l'a à charge. Tout le long de ce difficile parcours, les parents sont toujours là pour aider, trop souvent hélas « par défaut », soit qu'il n'y ait aucun soutien, soit que le soutien des professionnels se soit arrêté un jour au refus du malade, soit même, si ce soutien persiste, pour trouver en pratique les arrangements adaptés à chaque étape et les aides nécessaires pour poursuivre la route. Pour être parfois également le dernier rempart avant la rue.

Dans le suivi au long cours de son proche malade, la famille démunie est obligée de faire face à deux problèmes majeurs : l'accès aux soins à l'approche de la crise annonciatrice de la rechute ; et, quand la crise aiguë est passée, la recherche à la sortie de l'hôpital d'une alternative à la famille.

Les aidants familiaux, veilleurs inquiets au quotidien dans la durée, sont experts pour déceler les premiers signes annonciateurs de la rechute et déclencher la demande de soins : un clignotant face à l'imprévisible. Cet appel est parfois entendu, malheureusement trop rarement ; des soignants viennent alors à domicile et prennent en charge la personne. Le plus souvent cependant, la famille a à « se débrouiller » et a à assurer seule l'accès aux soins sans consentement. Le transport à l'hôpital est alors un improbable bricolage entre un généraliste et des ambulanciers difficiles à rassembler avant la fuite du malade, voire les pompiers s'ils veulent bien répondre, beaucoup plus rarement le Samu, peu outillé pour faire face à ce type d'appel. C'est un vrai cauchemar pour la famille mais c'est surtout très dommageable pour la personne malade et les soins qui vont suivre car le transport, pourtant partie intégrante des soins, se fait dans des conditions de violences aggravantes, personne n'étant compétent. Il nous semble préférable pour tout le monde d'introduire des compétences psychiatriques au sein des Samu pour que ceux-ci puissent intervenir à domicile comme pour un infarctus.

La famille n'est évidemment pas le lieu de vie souhaitable pour le proche atteint de ces maladies au long

cours. Entre l'hôpital et la vie en logement indépendant, il faut apprendre à se séparer du foyer familial. La recherche au sortir de l'hôpital d'un dispositif pour apprendre ce premier pas est un véritable casse-tête. Les établissements de post-cure, les structures alternatives d'hébergement accompagné, les lieux d'activité adaptée éventuels, ou de réentraînement à l'activité, sont rares et l'aide sociale des services psychiatriques laisse trop souvent la famille désemparée et sans solutions. Pas toujours mais la plupart du temps, c'est encore elle qui va devoir trouver, grâce à son réseau personnel ou à l'Unafam, la structure, souvent dans une autre région, qui va prendre le relais et permettre l'expérience d'une autonomie débutante avec des troubles psychiques.

Le rôle de l'association d'aidants usager-familles dans le suivi au long cours des personnes souffrant de schizophrénie

La famille est ainsi le pivot de tout processus d'amélioration de la capacité à être soi de la personne souffrant de schizophrénie. C'est en grande partie par la médiation de l'entourage que des liens peuvent être reconstruits. Il importe donc de veiller à ne pas l'écarter, mais de construire avec elle les partenariats qui seuls peuvent donner la meilleure qualité de vie possible à la personne en souffrance malgré son handicap.

Aide incontournable, et difficile, donc. Encore faut-il que les parents soient en état de la donner. Débordée ou non, lucide ou non, capable ou non, la famille est là, présente, et son influence sur l'évolution du proche, bonne ou mauvaise, est majeure. Si la famille n'est pas aidée pour survivre, si elle n'est pas l'objet de l'attention de l'équipe soignante et des éducateurs, si elle n'est pas informée et formée – et tel est bien souvent le cas ! – elle peut voir ses chances de faire face anéanties et avec elles, son aide si précieuse. Nous avons si souvent vu des parents désorientés, épuisés, la famille déchirée, abattue par le manque d'écoute, de soutien, de formation. Ce qu'il faut préserver avant tout, c'est la capacité des parents à apporter cette aide qui est la leur, et ceci n'est pas assuré. Aujourd'hui de plus en plus de familles abandonnent et de plus en plus de jeunes se retrouvent à la rue souffrant de psychose [10]. L'association de familles est ici irremplaçable, par le secours de *pair à pair* qu'elle peut seule apporter. Se sentir accueilli, pouvoir enfin tout dire, être écouté et compris, mieux comprendre aussi, savoir qu'on est plus tout seul, sentir qu'on va devoir changer mais qu'on sera accompagné et guidé, entre pairs, qui ont connu les mêmes épreuves : voilà le rôle de l'association d'aidants familiaux. Ouverte à tous, elle exerce une véritable fonction de service public et en soutenant les aidants familiaux soutient la prévention et l'accompagnement des personnes souffrant de troubles psychiques ; elle devrait, à ce titre, être mieux intégrée au système de prévention et pouvoir étendre son action auprès des familles.

Depuis la fin des asiles, les bénévoles regroupés au sein de l'Unafam ont acquis une solide expérience de l'aide aux aidants et des besoins au long cours des personnes souffrant de schizophrénies dans la cité. Ils illustrent le double rôle d'une association d'usager-familles. Association d'abord de *familles*, la mission centrale est l'aide aux aidants. Mais aussi association *d'usagers*. L'état de santé de la famille est si fragilisé et dépendant du soin donné à son proche qu'elle devient à son tour, *de facto*, elle-même usager du système de santé. La facilitation des conditions de vie du proche en situation de handicap, souci primordial de l'aidant familial, s'ajoute alors aux missions de l'association.

La nature des demandes des familles varie dans la durée. L'expérience de nos permanences montre qu'il existe trois phases, en miroir de l'évolution de la maladie et des trois missions statutaires de l'Unafam :

– la phase d'accueil, qui peut s'étendre sur les quatre ou cinq premières années, quelquefois plus, où le désarroi, la désorientation, le déni de la maladie marquent les aidants familiaux, qui se débattent avec des situations d'urgences ;

– la phase de consolidation, du soutien au long cours, à travers les rechutes, les changements d'équilibre qui déstabilisent – le temps passe aussi pour le malade, jamais de paliers… ;

– le soutien institutionnel enfin, pour anticiper l'avenir, à travers la défense des intérêts des familles et de leur proche malade.

Le rôle de l'association d'usager-familles dans l'accueil des aidants familiaux

Le travail qui se fait dans les permanences d'une association d'usager-familles est bien méconnu. La plupart

des parents qui viennent pour les premières fois, sont désorientés, découragés, démoralisés. Ils ont à faire face aux premières années de la maladie. Pour les uns ce sont, à la maison, des situations incontrôlables qui se dégradent, des comportements du proche de plus en plus intenables, la crise ou la rechute qui s'annonce, l'urgence qu'ils pressentent : comment amener la personne aux soins ? Pour d'autres, c'est l'éternel problème à la sortie de l'hôpital : mon fils, ma fille va sortir, où l'envoyer ? Ils ne savent plus où ils en sont, ils ont essayé tout et le contraire, ils ne voient plus d'issue, ils se sentent incompris, isolés, démunis. Ils ont beaucoup de difficultés à réaliser ce qui leur arrive, expriment souvent un certain déni de la maladie : il faut du temps pour admettre la gravité des symptômes. Enfin, ils expriment leur souffrance : un étouffement quotidien de la vie personnelle, comme rétrécie ; une surveillance constante en famille de ce qu'on dit, un écrasement des conflits devant la personne malade ; une vie professionnelle, sociale, voire financière qui s'effrite peu à peu. Et se bousculent ensuite tous les besoins : logement, ressources, avenir…

Face à ce désarroi, il faut d'abord écouter, démêler la question réelle qui tracasse, et mettre une chose après l'autre… Donner un peu d'espoir, indiquer un objectif principal (par exemple, un logement indépendant), donner à croire qu'on peut encore influer sur les évènements, restaurer un peu l'estime de soi : on est enfin compris, on n'est plus tout seul, on sait un peu mieux où on va… Il faut enfin briser le sentiment de solitude et de culpabilisation. Contre le puits de douleur (Ce qui m'arrive est unique, pourquoi moi ? Est-ce ma faute ?), l'appartenance à une communauté : il y a beaucoup de gens comme vous, cette maladie n'est pas rare (1 %) ; la science, pour démythifier et déculpabiliser : c'est une maladie parmi d'autres, celle de l'organe cerveau, dont les causes n'ont rien à voir avec les parents ; enfin, la communauté de fait : nous aussi nous sommes passés par là.

Au-delà de l'accueil, l'association propose deux types d'aides aux aidants familiaux. D'abord apprendre à se protéger : le dévouement total mène toujours à la catastrophe. Il est légitime et profitable pour tout le monde de savoir « débrancher » et de prendre du recul, de maintenir et d'établir des relations amicales, des activités et des loisirs, particulièrement hors du domicile, de rechercher une indépendance appropriée pour soi et pour le proche. Ce dernier, déjà culpabilisé de voir ses parents en détresse à cause de lui, ne s'en portera que mieux en les voyant plus détendus. Ces principes, qui ont été développés de façon plus systématique par Ken Alexander [1], sont largement diffusés au cours des permanences dans les délégations de l'Unafam. Ils sont aussi introduits de façon plus structurée et ramassée dans les ateliers d'entraide « Prospect ». Ces ateliers, dix modules de deux heures, ont été conçus par des familles et pour des familles, au sein de la Fédération européenne des associations de familles de personnes atteintes de maladies mentales (Eufami). Ils sont proposés comme réflexion collective de pair à pair, sans professionnels : 45 animateurs, eux-mêmes parents bénévoles, ont été formés par l'Unafam. En 2011, un millier de familles en avait bénéficié.

Ensuite, une fonction de médiateur, face à une psychiatrie restée bien mystérieuse à la famille. Il faut expliquer ce soin invisible, si caractéristique de l'hôpital psychiatrique (et si peu expliqué !) : non pas les signes habituels qu'elle attend, appareils, seringues… mais plutôt des aspects « contenants », tenant au collectif. Il faut expliquer aussi le temps obligé, plus long ici : besoin de temps du psychiatre face à celui qui ne demande pas de soins, temps nécessaire du diagnostic… Mais de l'autre côté, il faut expliquer aux soignants la nécessité du partenariat avec la famille, la nécessité d'assumer les conséquences des décisions thérapeutiques, l'aide à l'hospitalisation lorsqu'il faut y recourir, la préparation de la sortie sans rupture du « parcours de soin » (au sens large), c'est-à-dire en orientant la personne vers des structures adaptées et non pas systématiquement vers la famille ! La bonne connaissance des services de psychiatrie et des ressources du département permet aux bénévoles d'expliquer à la famille comment s'y prendre, de mettre de l'huile dans les rouages tout en résolvant certaines difficultés…

L'aide de l'association d'usager-familles dans la phase de consolidation et dans la durée

Au bout de quelques années, la famille doit se préparer au long cours : elle a compris que la « stabilisation » ne dure pas, que la rechute fait partie du décours de la maladie, qu'on atteint jamais de véritable palier. Il lui faut anticiper l'avenir, elle a besoin pour cela d'informations très variées ; il lui faut trouver un équilibre avec la personne en situation de handicap

psychique, équilibre loin de nos réactions naturelles instinctives, et a besoin pour cela de formation. Elle a surtout besoin de comprendre que c'est à elle de changer puisque la personne malade, elle, ne le pourra pas. Ken Alexander dit [1] : « c'est la capacité à changer, à regarder les choses différemment, qui distingue ceux qui arriveront à faire face de ceux qui ne le pourront pas ».

Anticiper l'avenir dépend pour une part de la famille. Être informé s'impose : information sur les diverses possibilités de logement, les structures d'accompagnement, les progrès de la recherche, les activités accessibles à certains, voire plus rarement le travail protégé… mais aussi le devenir du proche malade « quand nous ne serons plus là » : protection juridique, transmission de patrimoine, ressources… Toutes ces informations sont apportées dans les permanences et lors de réunions thématiques périodiques avec des spécialistes où le débat est libre et convivial.

Trouver un équilibre avec la personne en situation de handicap psychique, préserver dans la durée le lien familial et le respect de l'autre, c'est changer nos réactions habituelles, apprendre et admettre ce handicap « invisible » (cognitif) mais réel, durable mais quotidien. C'est ne pas prendre pour mauvaise volonté l'incapacité à faire, comme si l'on voulait qu'un sourd entende. La fatigue intermittente et le repos nécessaire, la difficulté de planifier et les retards, le manque de concentration et les inattentions… Tout cela, les bénévoles de l'association le connaissent, et ils l'expliquent aux familles facilement, entre pairs. Dans les entretiens au cours des permanences, mais pour certains, de façon plus appropriée, dans des groupes de parole. Ces groupes réunissent huit à dix parents, frères ou sœurs, deux heures par mois, autour d'un animateur professionnel (psychologue ou psychothérapeute) et, parfois, d'un référent bénévole de l'association. Le groupe de parole permet à la personne de ne pas se sentir un cas unique, de pouvoir parler de ses attitudes sans être mal jugée, mais aussi de sortir de soi-même pour donner son expérience et recevoir celle des autres. Un témoignage résume : « Dix ans déjà, et j'ai toujours besoin de rejoindre mon groupe et de m'y ressourcer… Mais j'ai besoin aussi d'écouter et de lire à travers les mots des uns et des autres ma propre souffrance et surtout mes propres erreurs. Avec beaucoup d'affection, nous nous guidons mutuellement vers une meilleure approche du malade. »

Le rôle de l'association d'usager-familles dans le soutien institutionnel et la défense commune des intérêts des familles

Anticiper l'avenir ne dépend pas non plus que de la famille : les institutions nationales (État, au titre de la santé), régionales (Conseil régional, au titre de la prévention) ou départementales (Conseil général, au titre du handicap et de l'aide sociale) y concourent aussi. L'Unafam, reconnue comme représentant à la fois des usagers de la psychiatrie et des personnes en situation de handicap psychique, défend les intérêts des familles en informant par anticipation les autorités et les responsables des besoins dans la cité des aidants familiaux et de leur proche malade. Elle participe à ce titre aux institutions (hôpitaux psychiatriques ou maison départementale des personnes handicapées) et aux instances de programmation (programme régional de santé des agences régionales de santé, schémas départementaux des personnes handicapées des conseils généraux).

Le handicap psychique est affaire de liens : le *partenariat* est une des « valeurs » de l'association d'aidants. Celle-ci, pour sa part, n'a pas vocation à gérer des structures : la logique du gestionnaire, veiller à l'équilibre de son établissement, n'est pas celle des parents : veiller à ce que son proche trouve place ; en outre, gérer n'est pas non plus le métier des parents. En revanche, elle va encourager les partenariats nécessaires pour créer les structures et les services dont leurs proches ont besoin.

De ces besoins, le *logement accompagné* est le premier : c'est la vraie compensation du handicap psychique. L'amélioration d'un certain degré d'autonomie est en effet possible malgré le handicap, rendant possible la vie en milieu ordinaire avec le simple suivi psychiatrique ambulatoire, pourvu qu'existe un logement et un accompagnement social *adapté*. Disposer d'une gamme de logements avec un degré variable d'accompagnement au fur et à mesure de l'avancement en autonomie de la personne est le nœud de la question (foyers d'accueil médicalisés, résidences d'accueil avec services ou non, appartements « associatifs » diffus…). À cet effet, l'association met autour de la table les quatre acteurs incontournables : le psychiatre, l'association médicosociale gestionnaire, le maire et les élus, le bailleur social.

L'association doit aussi s'impliquer dans la *gouvernance* des divers services d'accompagnement social (SAVS, SAMSAH, autres…), surtout à domicile. Peu sont spécifiques du handicap psychique. Pour répondre à la variabilité et à la non-demande, la modalité d'accompagnement doit être et périodique et collective. Périodique, parce que la variabilité et la fatigue de la personne impliquent la variation selon son état du nombre d'heures de l'aide à domicile (mieux gérable si la dotation du service est globale) ; et collective, parce que la non-demande doit être suppléée par des aidants de proximité au contact les uns des autres (curateurs, auxiliaire de vie, assistante sociale et infirmier du secteur de psychiatrie faisant des visites à domicile…) se communiquant besoins repérés et solutions : si l'auxiliaire de vie constate par exemple le besoin d'une machine à laver, il faut qu'elle rencontre le curateur qui pourra éventuellement mobiliser les ressources nécessaires. L'association d'aidants familiaux est alors toute désignée pour assumer le rôle à la fois de celle qui coordonne, réunissant périodiquement, par exemple trois fois par an, tous les intervenants ; et de celle qui évalue, prenant souci de la *globalité* de la personne – finalement, est-ce qu'elle se porte mieux ? – là où chaque professionnel ne voit que la partie que son métier lui donne. Un service de ce type fonctionne à Bailleul (Nord), en partenariat avec l'Unafam, l'hôpital psychiatrique et l'ADAR, association locale de service à domicile [6].

Enfin, la défense de l'intérêt des familles s'appuie aussi sur des compétences scientifiques. *La recherche est une urgente nécessité*. Toutes les recherches, pour mieux comprendre, pour mieux connaître, pour mieux soigner, pour mieux accompagner. Neurosciences, sciences neurocognitives, sciences humaines et sociales et leurs outils : l'imagerie cérébrale, l'épidémiologie, la neuro-informatique…, tout est nécessaire. Nous pensons qu'il est important que les familles aient accès à ces savoirs scientifiques pour mieux comprendre et se comporter. Un réseau de « correspondants recherche » dans les régions permet de diffuser ces connaissances et d'entretenir des contacts avec les équipes locales de chercheurs.

Là comme ailleurs, le partenariat s'impose. Ainsi, l'Unafam en tant qu'association d'aidants familiaux s'est alliée à l'Inserm (qui a détaché à mi-temps un directeur de recherches), au CNRS et à la DREES-MiRe, aujourd'hui à AVIESAN (Institut des neurosciences, Institut de santé publique). Soit, par l'intermédiaire des familles, pour apporter son gisement d'expériences et participer à des protocoles de recherche (génétique, cognition…) ; soit pour apporter son appui à la promotion des recherches qui intéressent les psychoses de l'adolescent et de l'adulte. Dotée d'un Comité recherche, elle décerne chaque année un prix Unafam Recherche à deux jeunes chercheurs ayant soutenu récemment une thèse de sciences ; depuis 2006, huit chercheurs ont été ainsi distingués. Elle participe encore au Groupe de réflexion avec les associations de malades (GRAM) de l'Inserm. Membre de nombreux conseils scientifiques d'appels à projets, elle a été l'un des principaux artisans d'un nouvel axe de recherche, le handicap psychique. À peu près absentes en France il y a dix ans, ces recherches étaient en 2009 assez nombreuses pour que la *Revue française des affaires sociales* [5] lui consacre un numéro spécial.

Qualité des soins et recherche sont indissociables. Mais les familles savent que si les recherches ne prennent pas racine à partir de la clinique, elles redescendent rarement vers la clinique. La démarche rationnelle de progrès ne peut avoir lieu que si cliniciens et chercheurs se côtoient dans leur pratique, se rendent service l'un l'autre : enraciner la recherche dans les soins, enraciner les soins dans la recherche. Or le gisement d'observations cliniques se trouve aujourd'hui intégralement dans les secteurs de psychiatrie, d'où les chercheurs sont pratiquement absents – dans le Nord-Pas de Calais, moins de 2 % des secteurs sont gérés par le CHU. Pour y remédier, l'association d'aidants familiaux qu'est l'Unafam a été l'un des premiers promoteurs de la Fédération régionale de recherches en santé mentale dans cette région [7], seul exemple en France. Regroupant *tous* les établissements ayant une activité en psychiatrie publique ou privée, elle permet à des soignants sur le terrain, guidés par les équipes de chercheurs, d'avoir *eux-mêmes* accès à la recherche dans une démarche *bottom-up*, ou si l'on veut encore, de transformer leurs questionnements professionnels en questions de recherche. Une telle fédération permet ainsi :

– de développer une recherche de terrain impliquant praticiens soignants, infirmiers, usagers, et donc d'améliorer les pratiques de soins ;

– de développer les liens entre établissements de santé mentale publics ou privés, avec des retombées évidentes pour la qualité du soin ;

– par la collaboration acquise a priori de tous les établissements régionaux, une plus grande facilité : pour

les chercheurs, de constituer les cohortes nécessaires aux études cliniques et épidémiologiques ; pour les praticiens, de partager avec eux leurs pratiques innovantes ;

– de développer parmi les praticiens ou les infirmiers hospitaliers une approche recherche des problèmes qu'ils rencontrent dans leur pratique.

Il serait souhaitable que se développent dans toutes les régions de telles fédérations, dont le financement est assuré sous forme d'un GIP par les établissements de santé régionaux eux-mêmes.

Références

1. Alexander K. Understanding and coping with Schizophrenia : 14 principles for relatives. 1st Ed., Melbourne, Schwartz & Wilkinson, 1991, 91 pages. 2e Ed., Wilkinson Books, 1991.
2. Bellone m, Debrock m, Alexandre JY. La sexualité des psychotiques vue par leurs parents. L'information Psychiatrique, 2001, *77* : 916 -923.
3. Canneva J. La collaboration entre familles et soignants. Un Autre Regard, 2006/2007, spécial 39e Congrès Unafam : 5-9.
4. Comte-Sponville A. Petit Traité des Grandes Vertus. Paris, PUF, 1995, 392 pages.
5. Delbecq J, Weber F. Handicap psychique et vie quotidienne. Revue Française des Affaires Sociales, Paris, La Documentation Française, 2009, 360 pages.
6. Escaig B. Le SAMAD dans le Nord. Un Autre Regard, 2011, *2* : à paraître. Également : http://demo.powershow.com/view/2a0cc5-MDEyN/LAccompagnement_domicile_de_personnes_en_situation_de_handicap_psychique_flash_ppt_presentation
7. F2rsm. www.santementale5962.com
8. Haut comité pour le logement des personnes défavorisées. Des outils divers mais insuffisants ont été développés pour loger les malades mentaux. *In* : 11e Rapport, Paris, Maison de la cohésion sociale, hautcomite@libertysurf.fr, 2005 : 81-85.
9. Irdes. Eco Santé France 2010. www.irdes.fr
10. Observatoire du samu social de paris. Enquête Samenta. 2009, http://observatoire.samusocial-75.fr/index.php/fr/nos-enquetes/samenta

Conclusion

J. Daléry

Plus de cent ans après la création du terme de schizophrénie par Eugen Bleuler, beaucoup de questions restent en suspens. Les critères diagnostiques des grands manuels de classification nosographique (DSM ou ICD) sont basés sur le postulat que chaque catégorie diagnostique définie avec des critères précis constitue une entité pathologique distincte des autres, et avec une physiopathologie identifiée, ce qui est loin d'être démontré. « Le but du DSM est de fournir des descriptions claires des catégories diagnostiques pour que les cliniciens et les investigateurs puissent faire le diagnostic des divers troubles mentaux, échanger des informations à leur sujet, les étudier et les traiter. » Du fait de la connaissance incomplète de l'étiologie exacte des schizophrénies et en l'absence de signes cliniques spécifiques, il est difficile de s'entendre sur une définition claire de la maladie. Les catégories diagnostiques actuelles des maladies psychotiques ne répondent pas aux critères classiques de validation, notamment en termes de spécificité. Certes, la fidélité intercotateurs a été améliorée par les grands systèmes de classification diagnostique. Ces systèmes sont donc utiles, même s'ils reposent sur des critères qui ne sont pas validés comme dans le cas de la schizophrénie. Mais les cliniciens savent très bien que les patients porteurs de schizophrénie présentent des symptômes non spécifiques, inscrits dans leur histoire personnelle, familiale et culturelle, et des évolutions multiples. Chacun des troubles caractérisés par le manuel définit une situation pathologique qualitativement différente de l'état de santé (discontinuité entre normal et pathologique) et qualitativement différente des autres troubles psychiatriques (discontinuité entre un trouble A et un trouble B). Ces classifications ont très vite été l'objet de critiques plus ou moins virulentes. La majorité des auteurs reconnaissent une validité apparente du concept de schizophrénie parce qu'il est utile pour porter un diagnostic, établir des groupes homogènes de patients, ce qui est indispensable pour la recherche. Mais il existe un écart toujours plus important et d'autant plus problématique entre la schizophrénie qu'étudient les chercheurs et la souffrance des patients que soignent les psychiatres. De plus, les frontières nosologiques avec d'autres affections sont floues et le diagnostic chez un patient donné reste longtemps incertain. S'ils sont très largement utilisés, les systèmes nosographiques actuels sont imparfaits et basés sur une seule approche catégorielle. L'altération des fonctions cognitives ne fait pas partie des critères diagnostiques de la schizophrénie alors qu'elle participe aux fondements de la maladie et conditionne le pronostic. La durée de persistance des signes (six mois pour le DSM), l'existence d'un dysfonctionnement social des activités pendant « une période significative de temps », la présence dans certaines conditions d'un seul des symptômes caractéristiques (idées délirantes bizarres ou hallucinations auditives commentant les pensées ou le comportement du sujet), les sous-types de schizophrénie (paranoïde, désorganisée, catatonique, indifférenciée, résiduelle) sont discutables et contribuent à donner l'image d'une maladie grave, handicapante, avec des symptômes positifs prédominants et donc stigmatisante.

La préparation du DSM-5 relance les débats[1]. Au début du processus de préparation, plusieurs auteurs avaient proposé un démantèlement de la classification des psychoses et une déconstruction du concept de schizophrénie, qui ne sera probablement pas retenue. Un progrès consistera à définir le phénotype non plus en termes catégoriel général de schizophrénie mais plutôt avec des dimensions cliniques, cognitives, électrophysiologiques ou d'imagerie cérébrale rigoureusement définies. Une approche dimensionnelle avec des critères de sévérité sera ajoutée dans la nouvelle version du manuel de classification. Les variations de l'expression phénotypique en fonction du genre et du contexte culturel devront être prises en compte et le trouble schizo-affectif devra être mieux défini.

Le terme de schizophrénie reste mal défini et stigmatisant, au point que certains ont imaginé une nosographie sans schizophrénie. Dès 1992, Brockington plaidait pour l'abandon du concept de schizophrénie. Pour cet auteur, il s'agit d'un concept flou, instable sur les plans historiques, d'une définition arbitraire, d'une catégorie diagnostique sans véritables frontières. Pour le groupe de psychiatres anglais CASTLE (*Campaign to abolish the schizophrenia label*), « le concept de schizophrénie est scientifiquement faux, cliniquement inutile et dangereux pour le patient ».

En 2002, l'association japonaise de psychiatrie a renommé la schizophrénie en remplaçant l'ancien terme « maladie de la scission de l'esprit », qui avait une connotation d'incurabilité, par le nouveau terme « trouble de l'intégration », qui renvoie au modèle stress/vulnérabilité.

Jim van Os va plus loin en proposant un démembrement du concept de schizophrénie à partir de la constatation que les symptômes qui caractérisent les patients psychotiques traités dans les centres de soins sont également répandus dans la population générale. À l'adolescence et chez les jeunes adultes, les symptômes psychotiques infracliniques sont courants et transitoires dans la grande majorité des cas. Une nouvelle catégorie diagnostique verra peut-être le jour : le « syndrome de psychose atténuée ». Ces expressions atténuées seraient la manifestation comportementale transitoire d'une vulnérabilité à la schizophrénie et aux troubles apparentés. Il existerait ainsi une représentation dimensionnelle des troubles psychotiques allant de l'expression infraclinique au trouble psychotique.

Ces questions sont au cœur des débats actuels autour de la préparation de la nouvelle version des manuels de classification des troubles mentaux. Nous espérons que des réponses seront apportées à ces importantes questions.

1. www.dsm5.org.

Liste des abréviations

AP	Antipsychotiques
APA	Antipsychotiques atypiques
APIIG	Antipsychotiques de deuxième génération
ARS	Agences régionales de santé
BACS	*Brief assessment of cognition in schizophrenia*
BCIS	*Beck cognitive insight scale*
BCRS	*Braunig catatonia rating scale*
BFCSI	*Bush-Francis catatonia screening instrument*
BFCRS	*Bush-Francis catatonia rating scale*
BFCRS-R	*Bush-Francis catatonia rating scale, revised version*
BLIPS	*Brief limited psychotic symptoms*
BPRS	*Brief psychiatric rating scale*
BSABS	*Bonn scale for the assessment of basic symptoms*
BVMT	*Benton visual memory test*
CAARMS	*Comprehensive assessment of at risk mental state*
CAI	*Cognitive assessment interview*
CDHP	Commissions départementales de l'hospitalisation psychiatrique
CDSS	*Calgary depression scale for schizophrenics*
CDSP	Commissions départementales de soins psychiatriques
CET	*Cognitive enhancement therapy*
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
CNTRICS	*Cognitive neuroscience treatment research to improve cognition in schizophrenia*
CNV	Variants du nombre de copies (*copy number variants*)
COPS	*Criteria of prodromal syndromes*
CPF	Cortex préfrontal
CPT	*Continuous performance test*
CRCI	Commissions régionales de conciliation et d'indemnisation
CRT	*Cognitive remediation therapy*
cTBS	*Continuous theta-burst stimulation*
DTI	*Diffusion tensor imaging*
DUP	Durée de la psychose non traitée
EAS	Échelle anxiété schizophrénie
EAS	Échelle d'autonomie sociale
ECA	*Epidemiologic catchment area*
EGF	Évaluation globale du fonctionnement
EHS	Entraînement aux habiletés sociales
EPA	Acide eicosapentaénoïque

ERFS	Échelle de rémission fonctionnelle de la schizophrénie
FNAPSY	Association nationale d'usagers en psychiatrie
FROGS	*Functional remission of general schizophrenia scale*
FROGS	*Functional remission observatory group in schizophrenia*
FSQ	*Functionnal status questionnaire*
GAF	*General assessment of functioning*
GHQ	*General health questionnaire*
GRAM	Groupe de réflexion avec les associations de malades
GWAS	*Genome wide association studies*
HADS-A	*Hospital anxiety and depression scale*
HAM-A	*Hamilton rating anxiety scale*
HDRS	*Hamilton depression rating scale*
HoNOS	*Health of the nation outcome scale*
HVLT	*Hopkins verbal learning test*
ICA	*Independent component analysis*
ICC	Coefficient de corrélation interclasse
IPT	*Integrated psychological treatment*
IRAOS	*Instrument for the retrospective assessment of the onset schizophrenia*
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IRM-f	Imagerie fonctionnelle par résonance magnétique
iTBS	*Intermittent theta-burst stimulation*
JLD	Juge des libertés et de la détention
LQoLP	*Lancashire quality of life profile*
LR	*Diagnostic likelihood ratio* (ratio de probabilité diagnostique)
LSAS-SR	*Liebowtitz social anxiety scale*
MADRS	*Mongomery and Asberg depression rating scale*
MAJ	Mesure d'accompagnement judiciaire
MASP	Mesure d'accompagnement social personnalisé
MATRICS	*Measurement and treatment research to improve cognition in schizophrenia*
MCCB	*MATRICS consensus cognitive battery*
MCI	*Mild cognitive impairment*
MDI	*Multi dimensionally impaired*
MHIQ	Index de santé de Mac Master
MIS	*Magical ideation scale*
MOS SF-36	*Medical outcome study short form-36 health survey*
MRS	*Modified Rogers scale*
NAB	*Neuropsychological assessment battery*
NCRS	*Northoff catatonia rating scale*
NET	*Neurocognitive enhancement therapy*
NHP	*Nottingham health profile*
NIMH	*National institute of mental health*
NMADR	N-méthyl-D-aspartate
NOS	*Nottingham onset schedule*
OR	*Odds ratio*
PAIS	*Psychological adjustment to illness-scale*
PANSS	*Positive and negative syndrome scale*
PAS	*Psychotic anxiety scale*
PAS	*Perceptual aberration scale*
PDS	*Psychotic depression scale*
PEM	Potentiels évoqués moteurs
PhA	*Physical anhedonia scale*
PHC	Psychose hallucinatoire chronique
PMA	*Premorbid adjustment scale*
POPS	*Presence of psychotic syndrome*
PQVS	Profil de qualité de vie subjective

PRS	*Psychopathology rating schedule*
PSE	*Present state examination*
PTSD	État de stress post-traumatique (*post-traumatic stress disorder*)
QFs	Questionnaire de fonctionnement social
QLI-MH	*Quality of life index for mental health*
QLQ	*Quality of life questionnaire*
QLS	*Quality of life scale*
QLS-100	*Quality of life self-report-100*
QOL *Checklist*	*Quality of life checklist*
QOLES	*Quality of life enjoyment and life satisfaction questionnaire*
QOLI	*Quality of life interview*
RECOS	Remédiation cognitive pour patients présentant une schizophrénie ou un trouble associé
RDC	*Research diagnostic criteria*
SADS	*Schedule for affective disorder and schizophrenia*
SANS	*Scale for the assessment of negative symptoms*
SAPS	*Scale for the assessment of positive symptoms*
SAS	*Social anhedonia scale*
SAS	*Social adjustment scale*
SAVS	Services d'accompagnement à la vie sociale
SCoRS	*Schizophrenia cognition rating scale*
SDS	Syndrome de saillance
SDP	Schizophrénie à début précoce
SDTP	Schizophrénie à début très précoce
SEDS	*Subjective experience of deficit in schizophrenia*
SERM	*Selective estrogen receptor modulator*
SIP	*Sickness impact profile*
SIPS	*Structured interview for prodromal symptoms*
SLDS	*Satisfaction with life domain scale*
SLSS	*Satisfaction with living situation scale*
SNP	*Single nucleotide polymorphism*
SOA	*Span of apprehension test*
SOL	*Schizophrenia quality of life*
SOPS	*Scale of prodromal symptoms*
SOS	*Symptom onset schizophrenia*
SPECT	Tomographie par émission d'un seul photon
SQLS	*Schizophrenia quality of life scale*
S-QoL	*Subjective quality of life*
SQUALA	*Subjective quality of life analysis*
SSD	*State scale of dissociation*
SSFIPD	*Social stress and functioning inventory for psychotic disorders*
SSPI	*Signs and symptoms of psychotic illness scale*
SSS	*Standardized social schedule*
SSTICS	*Subjective scale to investigate cognition in schizophrenia*
STAI	*State trait anxiety inventory*
SUMD	*Scale to assess unawareness of mental disorder*
SWN	*Subjective well-being under neuroleptics*
TCC	Thérapie cognitivo-comportementale
tDCS	*Transcranial direct current stimulation*
TED	Troubles envahissants du développement
TED-NS	TED non spécifiés
TEP	Tomographie par émission de positron
TLC	*Scale for the assessment of thought, language and communication*
TM-A	*Trail making* A
TM-B	*Trail making* B
TMS	Stimulation magnétique transcrânienne

TOC	Trouble obsessionnel compulsif
UHR	Ultra-haut risque
UMD	Unité pour malades difficiles
UNAFAM	Union nationale de familles et amis de personnes malades et/ou handicapées psychiques
WCST	*Wisconsin card sorting test*
WHODAS	*World health organization disability assessment schedule*
WHOQOL	*World health organization quality of life*

INDEX

A

B

C

D

E

F

G

H

I

K

L

M

N

O

P

Q

R

S

T

U

V

W

Z